

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Retsevmo 40 mg capsule

Retsevmo 80 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Retsevmo 40 mg capsule

Fiecare capsulă conține selpercatinib 40 mg.

Retsevmo 80 mg capsule

Fiecare capsulă conține selpercatinib 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Retsevmo 40 mg capsule

Capsulă opacă de culoare gri, de 6 x 18 mm (mărimea 2), inscripționată cu „Lilly”, „3977” și „40 mg” cu cerneală neagră.

Retsevmo 80 mg capsule

Capsulă opacă de culoare albastră, de 8 x 22 mm (mărimea 0), inscripționată cu „Lilly”, „2980” și „80 mg” cu cerneală neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Retsevmo în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților cu:

- cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer, NSCLC) în stadiu avansat, cu fuziunea genei RET, netratat anterior cu un inhibitor RET
- tumori solide în stadiu avansat, cu fuziunea genei RET, atunci când opțiunile de tratament care nu vizează RET oferă beneficii clinice limitate sau au fost epuizate (vezi pct. 4.4 și 5.1)

Retsevmo în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu:

- cancer tiroidian avansat, care prezintă fuziunea genei RET și este refractar la iod radioactiv (dacă iodul radioactiv este adecvat)

- cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Retsevmo trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Testul de determinare a statusului RET

Prezența unei mutații (CTM) sau a unei fuziuni a genei *RET* (toate celelalte tipuri de tumori) trebuie confirmată printr-un test validat înainte de inițierea tratamentului cu Retsevmo.

Doze

Doza recomandată de Retsevmo în funcție de greutatea corporală este:

- mai puțin de 50 kg: 120 mg de două ori pe zi.
- 50 kg sau peste: 160 mg de două ori pe zi.

Dacă pacientul are vărsături după administrarea dozei sau uită să ia o doză, trebuie instruit să administreze următoarea doză la ora programată; nu trebuie luată o doză suplimentară.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Doza curentă de selpercatinib trebuie redusă cu 50% în cazul administrării concomitente cu un inhibitor puternic al CYP3A. Dacă se întrerupe tratamentul cu inhibitorul CYP3A, doza de selpercatinib trebuie crescută (după un interval echivalent cu 3-5 timpi de înjumătățire plasmatică a inhibitorului) până la doza utilizată înainte de începerea administrării inhibitorului.

Ajustarea dozelor

Gestionarea anumitor reacții adverse poate impune întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor. Modificările dozei de Retsevmo sunt prezentate rezumativ în tabelul 1 și în tabelul 2.

Tabelul 1 Reduceri ale dozelor recomandate de Retsevmo în caz de apariție a reacțiilor adverse, în funcție de greutatea corporală

Modificarea dozei	Adulți și adolescenți cu greutatea corporală ≥ 50 kg	Adulți și adolescenți cu greutatea corporală < 50 kg
Doza inițială	160 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	120 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
Prima reducere a dozei	120 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	80 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
A doua reducere a dozei	80 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	40 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
A treia reducere a dozei	40 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	Nu se aplică

Tabelul 2 Reducerile recomandate ale dozelor în cazul apariției reacțiilor adverse

Reacție adversă asociată cu administrarea medicamentului		Modificarea dozei
Creșterea valorilor ALT sau AST	Gradul 3 sau 4 de severitate	- Se va întrerupe administrarea dozelor până la remiterea toxicității cu revenirea la valorile inițiale (vezi pct. 4.4 și 4.8). Se va relua tratamentul la o doză redusă cu două trepte. - Dacă, după cel puțin 2 săptămâni, tratamentul cu selpercatinib este tolerat fără reapariția creșterilor ALT sau AST, se va crește doza cu 1 treaptă. - Dacă selpercatinib este tolerat fără recurențe timp de minimum 4 săptămâni, se va crește doza până la nivelul anterior creșterii AST sau ALT de gradul 3 sau 4. - În caz de recurență a creșterilor AST sau ALT de gradul 3 sau 4 în pofida modificărilor dozei, se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.
Hipersensibilitate	Toate gradele de severitate	- Se va întrerupe administrarea dozelor până la remiterea toxicității și se va iniția tratamentul pe bază de corticosteroizi în doză de 1 mg/kg (vezi pct. 4.4 și 4.8). Se va relua tratamentul cu selpercatinib la o doză de 40 mg de două ori pe zi pe fondul continuării corticoterapiei. În caz de reapariție a hipersensibilității, se va întrerupe tratamentul cu selpercatinib. - Dacă după minimum 7 zile, tratamentul cu selpercatinib este tolerat fără reapariția hipersensibilității, se va crește gradual doza de selpercatinib cu câte 1 treaptă săptămânal, până la doza administrată anterior instalării hipersensibilității. Dacă tratamentul cu selpercatinib în doza finală a fost tolerat minimum 7 zile, se va începe apoi reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi până la întreruperea corticoterapiei.
Prelungirea intervalului QT	Gradul 3 de severitate	- Pentru valori ale intervalului QTcF >500 ms, se va întrerupe administrarea dozelor până când QTcF scade sub 470 ms sau revine la valorile inițiale (vezi pct. 4.4). - Se va relua tratamentul cu selpercatinib la doza imediat inferioară.

	Gradul 4 de severitate	• Dacă prelungirea intervalului QT nu poate fi controlată după două reduceri ale dozei sau dacă pacientul prezintă semne sau simptome de aritmie gravă, se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.
Hipertensiune arterială	Gradul 3 de severitate	• Tensiunea arterială a pacientului trebuie controlată înainte de începerea tratamentului. • Tratamentul cu selpercatinib va fi sistat temporar în caz de hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical, până când aceasta este controlată prin tratament antihipertensiv. Administrarea va fi reluată la doza imediat inferioară, dacă este indicat clinic (vezi pct. 4.4 și 4.8).
	Gradul 4 de severitate	• În caz de hipertensiune arterială semnificativă medical care nu poate fi controlată, se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.
Evenimente hemoragice	Gradul 3 de severitate	• Tratamentul cu selpercatinib se va întrerupe până la revenirea la situația inițială. Administrarea va fi reluată cu o doză redusă. Dacă evenimentele de gradul 3 reapar, în pofida modificării dozei, se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.
	Gradul 4 de severitate	• Se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.
Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită	Gradul 2 de severitate	• Tratamentul cu selpercatinib se va întrerupe până la remisiune. • Administrarea va fi reluată cu o doză redusă. • Tratamentul cu selpercatinib se va opri definitiv pentru ILD/pneumonită recurentă
	Gradul 3 sau 4 de severitate	• Tratamentul cu selpercatinib se va opri definitiv.
Alte reacții adverse	Gradul 3 sau 4 de severitate	• Tratamentul cu selpercatinib se va întrerupe până la revenirea la situația inițială. Administrarea va fi reluată cu o doză redusă. • Dacă evenimentele de gradul 4 reapar, în pofida modificării dozei, se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

În general, nu au fost observate diferențe între pacienții cu vârstă ≥ 65 ani și pacienții mai tineri din punct de vedere al incidenței evenimentelor adverse apărute pe durata tratamentului sau al eficacității tratamentului cu selpercatinib. Datele disponibile de la pacienți cu vârstă ≥ 75 ani sunt limitate.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu există date provenite de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau de la pacienții care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Este important ca pacienții cu insuficiență hepatică să fie atent monitorizați. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu forme ușoare (scor Child-Pugh clasa A) sau moderate (scor Child-Pugh clasa B) de insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh clasa C) trebuie tratați cu doza de 80 mg de selpercatinib de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Retsevmo nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani.

Nu sunt disponibile date de la copii sau adolescenți cu tumori care prezintă fuziunea genei *RET*, cu excepția cancerului tiroidian cu fuziunea genei *RET* pozitivă.

Retsevmo este destinat utilizării în tratamentul pacienților care prezintă CTM cu mutație *RET* și cancer tiroidian cu fuziunea genei *RET*, cu vârste începând de la 12 ani (vezi pct. 5.1). În CTM pozitiv pentru mutația *RET* și în cancer tiroidian cu fuziunea genei *RET*, există foarte puține date disponibile de la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Pacienții trebuie tratați cu doze stabilite în funcție de greutatea corporală (vezi pct. 4.2). Pe baza rezultatelor unui studiu preclinic (vezi pct. 5.3), cartilagiile de creștere deschise la pacienții adolescenți trebuie monitorizate. Întreruperea administrării dozelor sau oprirea tratamentului trebuie luate în considerare pe baza severității oricăror anomalii ale cartilagiilor de creștere și a unei evaluări individuale risc-beneficiu.

Mod de administrare

Retsevmo este indicat pentru administrare pe cale orală.

Capsulele trebuie înghițite întregi (pacienții nu trebuie să deschidă, zdrobească sau mestece capsulele înainte de înghițire) și pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Pacienții trebuie să administreze dozele la aproximativ aceeași oră zi de zi.

Retsevmo trebuie administrat cu ocazia unei mese dacă este utilizat concomitent cu un inhibitor de pompă de protoni (vezi pct. 4.5).

Retsevmo trebuie administrat cu 2 ore înainte sau cu 10 ore după administrarea unui antagonist ai receptorilor H_2 (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitatea pe tipuri de tumori

Beneficiul selpercatinib a fost stabilit în studii cu un singur braț, care au cuprins un eșantion relativ mic de pacienți ale căror tumori prezintă fuziuni ale genei *RET*. Efectele favorabile ale selpercatinib au fost demonstrate pe baza ratei de răspuns obiectiv și a duratei de răspuns, la un număr limitat de tipuri de tumori. Efectul poate fi diferit cantitativ în funcție de tipul tumorii, precum și de modificările genomice concomitente (vezi pct. 5.1). Din aceste motive, selpercatinib trebuie utilizat numai dacă nu există opțiuni de tratament pentru care a fost stabilit beneficiul clinic sau dacă aceste opțiuni de tratament au fost epuizate (adică nu există opțiuni terapeutice satisfăcătoare).

Boala pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită

La pacienții cărora li se administrează selpercatinib au fost raportate cazuri severe, care pun viața în pericol sau letale de BPI/pneumonită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie atent monitorizați pentru

simptome pulmonare care indică BPI/pneumonită. Tratamentul cu selpercatinib trebuie întrerupt și pacienții trebuie prompt investigați pentru BPI dacă prezintă simptome respiratorii acute sau agravate care pot indica BPI (de exemplu, dispnee, tuse și febră) și tratați așa cum este adecvat din punct de vedere medical. Pe baza severității BPI/pneumonitei, administrarea dozei de selpercatinib trebuie întreruptă, doza trebuie redusă sau trebuie oprită definitiv administrarea (vezi pct. 4.2).

Creșterea valorilor alanin aminotransferazei (ALT)/aspartat aminotransferazei (AST)

La pacienții tratați cu selpercatinib au fost raportate creșteri de gradul ≥ 3 ale valorilor ALT și creșteri de gradul ≥ 3 ale AST (vezi pct. 4.8). Valorile ALT și AST trebuie monitorizate înainte de începerea terapiei cu selpercatinib, la intervale de 2 săptămâni pe parcursul primelor 3 luni de tratament, lunar în următoarele 3 luni de tratament și în alte situații, după cum este indicat clinic. În funcție de nivelul creșterii valorilor ALT sau AST, poate fi necesară modificarea dozei de selpercatinib (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială

La pacienții tratați cu selpercatinib au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială a pacienților trebuie controlată înainte de a începe tratamentul cu selpercatinib, trebuie monitorizată pe durata tratamentului și gestionată după cum este necesar prin terapie antihipertensivă standard. În funcție de gradul de creștere al tensiunii arteriale, poate fi necesară modificarea dozei de selpercatinib (vezi pct. 4.2). În caz de hipertensiune arterială semnificativă medical și care nu poate fi controlată prin tratament antihipertensiv, se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.

Prelungirea intervalului QT

La pacienții tratați cu selpercatinib au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT (vezi pct. 5.1). Selpercatinib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni precum sindrom congenital de prelungire a intervalului QT sau sindrom QT lung dobândit sau alte afecțiuni clinice care predispun la apariția aritmiilor.

Pacienții trebuie să prezinte valori ale intervalului QTcF ≤ 470 ms și concentrații serice de electroliți în intervalul valorilor normale înainte de începerea tratamentului cu selpercatinib. Electrocardiogramele și concentrațiile serice de electroliți trebuie monitorizate la toți pacienții după 1 săptămână de tratament cu selpercatinib, cel puțin lunar în primele 6 luni și în alte situații, după cum este indicat clinic, ajustând frecvența monitorizării în funcție de factori de risc precum diareea, vărsăturile și/sau greața. Hipopotasemia, hipomagneziemia și hipocalcemia trebuie corectate înainte de a se iniția tratamentul cu selpercatinib și pe parcursul tratamentului. În cazul pacienților care necesită tratament concomitent cu medicamente cunoscute a avea efect de prelungire a intervalului QT, este necesară monitorizarea mai frecventă a intervalului QT cu ajutorul ECG.

Poate fi necesară întreruperea administrării sau modificarea dozelor de selpercatinib (vezi pct. 4.2).

Hipotiroidism

Hipotiroidismul a fost raportat la pacienții cărora li s-a administrat selpercatinib (vezi pct. 4.8). Se recomandă efectuarea testelor de evaluare a funcției tiroidiene înainte de administrarea tratamentului la toți pacienții. Pacienții cu hipotiroidism preexistent trebuie tratați conform protocoalelor terapeutice în vigoare, înainte de începerea tratamentului cu selpercatinib. Toți pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru semne și simptome de disfuncție tiroidiană în timpul tratamentului cu selpercatinib. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată periodic pe tot parcursul tratamentului cu selpercatinib. Pacienții care dezvoltă disfuncție tiroidiană trebuie tratați conform protocoalelor terapeutice în vigoare, totuși, pacienții ar putea avea un răspuns insuficient la înlocuirea cu levotiroxină (T4), deoarece selpercatinib poate inhiba conversia levotiroxinei în triiodotironină (T3) și poate fi necesară suplimentarea cu liotironină (vezi pct. 4.5).

Inductorii puternici ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată din cauza riscului de diminuare a eficacității selpercatinib (vezi pct. 4.5).

Femeile cu potențial fertil/contracepția la femei și bărbați

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului și timp de încă cel puțin o săptămână de la administrarea ultimei doze de selpercatinib. Bărbații ale căror partenere au potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de încă cel puțin 1 săptămână de la administrarea ultimei doze de selpercatinib (vezi pct. 4.6).

Fertilitatea

Pe baza datelor non-clinice privind siguranța, fertilitatea masculină și fertilitatea feminină pot fi compromise de tratamentul cu Retsevmo (vezi pct. 4.6 și 5.3). Înainte de a începe tratamentul, atât femeile, cât și bărbații trebuie să solicite consiliere cu privire la metodele de preservare a fertilității.

Hipersensibilitate

La pacienții tratați cu selpercatinib au fost raportate cazuri de hipersensibilitate, mare parte a cazurilor fiind observate la pacienți cu NSCLC tratați anterior cu imunoterapie anti-PD-1/ PD-L1 (vezi pct. 4.8). Semnele și simptomele de hipersensibilitate au inclus febra, erupțiile cutanate tranzitorii și artralgiiile sau mialgiile cu scăderea concomitentă a numărului de trombocite sau creșterea valorilor aminotransferazelor.

Dacă apar reacții de hipersensibilitate, întrerupeți tratamentul cu selpercatinib și începeți corticoterapia. În funcție de gradul severității reacțiilor de hipersensibilitate, poate fi necesară modificarea dozei de selpercatinib (vezi pct. 4.2). Corticoterapia trebuie continuată până când se ajunge la doza țintă de selpercatinib, apoi trebuie întreruptă treptat. În caz de reapariție a hipersensibilității, se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.

Hemoragii

La pacienții care primeau tratament cu selpercatinib au fost raportate evenimente hemoragice grave, inclusiv cu evoluție letală (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu hemoragii care pun în pericol viața sau hemoragii severe recurente, tratamentul cu selpercatinib trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.2).

Sindromul de liză tumorală (TLS)

Au fost observate cazuri de TLS la pacienții tratați cu selpercatinib. Factorii de risc pentru TLS includ sarcina tumorală mare, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și urină acidă. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și tratați conform indicațiilor clinice și trebuie luată în considerare o profilaxie adecvată, inclusiv hidratarea.

Epifizioliză a capului femural la copii și adolescenți

Epifizioliza capului femural a fost raportată la copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani) tratați cu selpercatinib (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome sugestive de epifizioliză a capului femural și tratați adecvat medical și chirurgical.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii selpercatinibului

Selpercatinib este metabolizat pe calea CYP3A4. Prin urmare, medicamentele care pot influența activitatea enzimei CYP3A4 pot modifica farmacocinetica selpercatinibului.

In vitro, selpercatinib este un substrat pentru glicoproteina P (gp-P) și pentru proteina de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP), însă acești transportori nu par să limiteze absorbția orală a selpercatinibului, întrucât biodisponibilitatea medicamentului administrat pe cale orală este de 73% și expunerea acestuia a fost crescută minimal prin administrarea concomitentă a inhibitorului gp-P, rifampicina (creștere de aproximativ 6,5% și 19% a valorii ASC_{0-24} și, respectiv, a C_{max} pentru selpercatinib).

Agenți terapeutici care pot crește concentrațiile plasmatice de selpercatinib

Administrarea unei singure doze de selpercatinib de 160 mg concomitent cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, a crescut C_{max} și ASC ale selpercatinibului cu 30% și, respectiv, 130%, comparativ cu administrarea selpercatinib separat. Dacă este necesar tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A și/sau ai gp-P, inclusiv, dar nu numai, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol și nefazodonă, doza de selpercatinib trebuie redusă (vezi pct. 4.2).

Agenți terapeutici care pot scădea concentrațiile plasmatice de selpercatinib

Administrarea selpercatinib în asociere cu rifampicina, un inductor puternic al activității CYP3A4, a determinat scăderea valorilor ASC și C_{max} pentru selpercatinib cu aproximativ 87% și, respectiv, 70%, comparativ cu administrarea selpercatinib în monoterapie, prin urmare utilizarea acestuia concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4, precum, dar nu exclusiv, carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina, rifabutina, rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*), trebuie evitată.

Efectele selpercatinibului asupra farmacocineticii altor medicamente (creșterea concentrației plasmatice)

Substraturi sensibile ale CYP2C8

Selpercatinib a crescut valorile C_{max} și ASC ale repaglinidei (un substrat al CYP2C8) cu aproximativ 91% și, respectiv, 188%. Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitent cu substraturi sensibile ale CYP2C8 (de exemplu, odiaquină, cerivastatină, enzalutamidă, paclitaxel, repaglinidă, torasemidă, sorafenib, rosiglitazonă, buprenorfină, selexipag, dasabuvir și montelukast).

Substraturi sensibile ale CYP3A4

Selpercatinib a crescut valorile C_{max} și ASC ale midazolamului (un substrat pentru CYP3A4) cu aproximativ 39% și, respectiv, 54%. Din acest motiv, utilizarea simultan cu substraturi sensibile ale CYP3A4 (de exemplu, alfentanil, avanafil, buspironă, conivaptan, darifenacin, darunavir, ebastină, lomitapidă, lovastatină, midazolam, naloxegol, nisoldipină, saquinavir, simvastatină, tiplanavir, triazolam, vardenafil) trebuie evitată.

Administrarea în asociere cu medicamente care modifică pH-ul gastric

Solubilitatea selpercatinib este dependentă de pH, aceasta scăzând la creșterea nivelurilor pH-ului. Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica selpercatinibului în contextul administrării concomitente de doze zilnice multiple de ranitidină (antagonist al receptorilor H_2) la interval de 2 ore după administrarea dozei de selpercatinib.

Administrarea concomitentă cu medicamente din clasa inhibitorilor de pompă de protoni

Administrarea concomitentă cu doze zilnice multiple de omeprazol (un inhibitor de pompă de protoni) a scăzut ASC_{0-INF} și C_{max} pentru selpercatinib atunci când acesta din urmă a fost administrat în condiții de repaus alimentar. Administrarea în asociere cu doze zilnice multiple de omeprazol nu a modificat semnificativ valorile ASC_{0-INF} și C_{max} pentru Retsevmo atunci când acesta a fost administrat împreună cu alimente.

Administrarea în asociere cu medicamente substrat pentru transportori

Selpercatinib este un inhibitor al transportorului renal polimedicament și de extruziune a toxinelor 1 (MATE1). Există posibilitatea apariției unor interacțiuni *in vivo* ale selpercatinibului cu substraturile MATE1 relevante clinic, cum este creatinina (vezi pct. 5.2).

Selpercatinib este un inhibitor *in vitro* al gp-P și BCRP. *In vivo*, selpercatinib a crescut C_{max} și ASC ale dabigatranului, un substrat P-gp, cu 43% și, respectiv, 38%. Prin urmare, se recomandă prudență la administrarea concomitentă cu un medicament substrat sensibil pentru gp-P (cum sunt fexofenadina, dabigatranul etexilat, colchicina, saxagliptinul) și în special cei cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină) (vezi pct. 5.2).

Medicamente care pot fi mai puțin eficiente atunci când sunt administrate în asociere cu selpercatinib

Selpercatinib poate inhiba D2 deiodinaza și, prin urmare, poate scădea conversia levotiroxinei (T4) în triiodotironină (T3). Prin urmare, pacienții pot avea un răspuns insuficient la înlocuirea cu levotiroxină și poate fi necesară suplimentarea cu liotironină (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/contracepția la femei și bărbați

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului și timp de încă cel puțin o săptămână după administrarea ultimei doze de selpercatinib. Bărbații ale căror partenere au potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de cel puțin încă o săptămână după administrarea ultimei doze de selpercatinib.

Sarcina

Nu sunt disponibile date provenite din utilizarea selpercatinib la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Retsevmo nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive. Acesta nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă selpercatinib se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugarii alăptați. Alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Retsevmo și timp de încă minimum o săptămână după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul selpercatinibului asupra fertilității la om. Pe baza datelor din studiile la animale, fertilitatea masculină și feminină pot fi compromise de tratamentul cu Retsevmo (vezi pct. 5.3). Înainte de a începe tratamentul, atât femeile, cât și bărbații trebuie să solicite consiliere cu privire la metodele de preservare a fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Retsevmo poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în eventualitatea în care au stări de oboseală sau amețeli pe durata tratamentului cu Retsevmo (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Frecvența integrată a RA raportate la pacienții tratați cu selpercatinib dintr-un studiu deschis, multicentric, de fază 1/2 de creștere a dozei (LIBRETTO-001) și din două studii comparative deschise, multicentrice, randomizate, de fază 3 (LIBRETTO-431 și LIBRETTO-531) sunt rezumate. Cele mai frecvente ($\geq 1,0\%$) reacții adverse grave asociate cu administrarea medicamentului (RA) sunt pneumonie (5,3%), hemoragie (2,4%), dureri abdominale (2,1%), scăderea sodiului seric (2,40%), diaree (1,5%), hipersensibilitate (1,4%), vărsături (1,3%), creșterea valorilor creatininei în sânge (1,3%), febră (1,3%), infecții ale tractului urinar (1,3%), creșterea valorilor alanin-aminotransferazei (ALT) (1,0%) și creșterea valorilor aspartat-aminotransferazei (AST) (1,0%).

Oprirea definitivă a administrării Retsevmo din cauza evenimentelor adverse survenite pe durata tratamentului, indiferent de cauza atribuită, a fost înregistrată la 8,8% dintre pacienți. Cele mai frecvente RA soldate cu oprirea definitivă a tratamentului (3 sau mai mulți pacienți) au fost creșterea valorilor ALT (0,7%), fatigabilitate (0,5%), creșterea valorilor AST (0,4%), creșterea valorii bilirubinei din sânge (0,3%), pneumonie (0,3%), trombocitopenie (0,3%), hemoragie (0,3%) și hipersensibilitate (0,3%).

Lista reacțiilor adverse induse de medicament, prezentată sub formă de tabel

Frecvența și severitatea RA raportate la pacienții tratați cu selpercatinib în studiile LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 și LIBRETTO-531 sunt prezentate în tabelul 3.

RA sunt enumerate mai jos ca termen preferat MedDRA, pe aparate, sisteme și organe și frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite pe baza convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Pentru studiul LIBRETTO-001 durata mediană a tratamentului cu selpercatinib a fost de 30,09 luni, pentru studiul LIBRETTO-431 a fost de 16,7 luni și pentru studiul LIBRETTO-531 a fost de 14,9 luni.

Tabelul 3 Reacțiile adverse induse de medicament la pacienți tratați cu selpercatinib (N=1188)

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Termeni preferați MedDRA	Frecvența în toate gradele de toxicitate	Frecvența în gradele de toxicitate ≥ 3
Infecții și infestări	Infecții ale tractului urinar ^a	Foarte frecvente	Frecvente
	Pneumonie ^b	Foarte frecvente	Frecvente

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Termeni preferați MedDRA		
		Frecvența în toate gradele de toxicitate	Frecvența în gradele de toxicitate ≥ 3
Tulburări ale sistemului imunitar ^c	Hipersensibilitate ^d	Frecvente	Frecvente
Tulburări endocrine	Hipotiroidism	Foarte frecvente	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit alimentar scăzut	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ^e	Foarte frecvente	Frecvente
	Amețeală ^f	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă ^g	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ^h	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Hemoragie ⁱ	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Boala pulmonară interstițială /pneumonită ^j	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Chilotorax	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree ^k	Foarte frecvente	Frecvente
	Xerostomie ^l	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere abdominală ^m	Foarte frecvente	Frecvente
	Constipație	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Greață	Foarte frecvente	Frecvente
	Vărsături ⁿ	Foarte frecvente	Frecvente
	Stomatită ^o	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Ascită chiloasă ^p	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie ^q	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Epifizioliză a capului femural ^r	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă ^s	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem ^t	Foarte frecvente	Frecvente
	Fatigabilitate ^u	Foarte frecvente	Frecvente
	Febră	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice ^v	Creșterea valorilor AST	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Creșterea valorilor ALT	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Scăderea calciului seric	Foarte frecvente	Frecvente
	Scăderea numărului de limfocite	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Scăderea numărului de leucocite	Foarte frecvente	Frecvente

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Termeni preferați MedDRA		
		Frecvența în toate gradele de toxicitate	Frecvența în gradele de toxicitate ≥ 3
	Scăderea valorilor albuminei	Foarte frecvente	Frecvente
	Creșterea creatininei	Foarte frecvente	Frecvente
	Scăderea sodiului	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Creșterea fosfatazei alcaline	Foarte frecvente	Frecvente
	Scăderea numărului de trombocite	Foarte frecvente	Frecvente
	Creșterea bilirubinei totale	Foarte frecvente	Frecvente
	Scăderea numărului de neutrofile	Foarte frecvente	Frecvente
	Scăderea hemoglobinei	Foarte frecvente	Frecvente
	Scăderea magneziului	Foarte frecvente	Frecvente
	Scăderea potasiului	Foarte frecvente	Frecvente

^a Infecții ale tractului urinar includ infecții ale tractului urinar, cistită, urosepsis, infecții ale tractului urinar cu Escherichia, pielonefrită dată de Escherichia, infecții renale, nitriți prezenți în urină, pielonefrită, uretrită, infecții bacteriene ale tractului urinar și infecție fungică urogenitală.

^b Pneumonia include pneumonie, infecție pulmonară, pneumonie de aspirație, empiem, condensare pulmonară, infecție pleurală, pneumonie bacteriană, pneumonie stafilococică, pneumonie atipică, abces pulmonar, pneumonie cu pneumocystis jirovecii, pneumonie pneumococică, pneumonie cu virus sincițial respirator, pleurezie infecțioasă și pneumonie virală.

^c Reacțiile de hipersensibilitate s-au manifestat prin erupție cutanată maculopapulară, adesea precedată de febră asociată cu altralgii/mialgii, pe parcursul primului ciclu de tratament al pacientului (de regulă în zilele 7-21).

^d Hipersensibilitatea include hipersensibilitatea la medicamente și hipersensibilitatea.

^e Cefaleea include cefaleea, cefaleea sinusală și cefaleea tensională.

^f Amețelile includ amețeli, vertij, presincopă și amețeli posturale.

^g Prelungirea intervalului QT pe electrocardiograma include prelungirea intervalului QT pe electrocardiograma și intervalul QT anormal pe electrocardiogramă.

^h Hipertensiunea include hipertensiunea și creșterea tensiunii arteriale.

ⁱ Hemoragia include epistaxis, hemoptizie, contuzie, hematurie, hemoragie rectală, hemoragie vaginală, hemoragie cerebrală, hematom traumatic, sânge în urină, hemoragie conjunctivală, echimoză, hemoragie gingivală, hematochezie, peteșii, vezicule de sânge, hematom spontan, hematom al peretelui abdominal, hemoragie anală, angină buloasă hemoragică, coagulare intravasculară diseminată, hemoragie oculară, hemoragie gastrică, hemoragie gastro-intestinală, hemoragie intracraniană, hemoragie subcutanată, hemoragii hemoroidale, hematom hepatic, hemoragie intra-abdominală, sângerări ale gurii, hemoragie esofagiană, hematom pelvin, hematom periorbital, hemoragie periorbitală, hemoragie faringiană, contuzie pulmonară, purpură, hematom retroperitoneal, hemoragie cutanată, hemoragie subarahnoidiană, diverticul hemoragic intestinal, hematom ocular, hematemeză, hemoragie, accidentului vascular cerebral hemoragic, hemoragie hepatică, hemoragie laringiană, hemoragie gastrointestinală inferioară, melenă, menoragie, sânge ocult pozitiv, hemoragie post-procedurală, hemoragie post-menopauză, hemoragie retiniană, hemoragie sclerală, hemoragie subdurală, hemotorax traumatic, hemoragie tumorală, hemoragie gastro-intestinală superioară, hemoragie uterină, hematom la locul de puncție vasculară, hemartroză și hematom.

- ^j Boala pulmonară interstițială/pneumonită include boala pulmonară interstițială, pneumonită, pneumonită radică, boala pulmonară restrictivă, sindrom de detresă respiratorie acută, alveolită, bronșiolită, histiocitoză cu celule Langerhans, injuria pulmonară postiradiere, boala pulmonară chistică, infiltrație pulmonară și opacitate pulmonară.
- ^k Diareea include diaree, incontinență anală, urgență la defecare, mișcări frecvente ale intestinului și hipermotilitate gastrointestinală.
- ^l Xerostomia include uscăciunea gurii și uscăciunea mucoasei.
- ^m Durerea abdominală include dureri abdominale, dureri abdominale superioare, disconfort abdominal, dureri abdominale inferioare și dureri gastrointestinale.
- ⁿ Vărsăturile includ vărsături, eructații și regurgitare.
- ^o Stomatita include stomatită, ulceratii la nivelul gurii, inflamație a mucoasei și vezicule pe mucoasa orală.
- ^p Ascita chiloasă include ascita chiloasă (MedDRA LLT).
- ^q Eruptia cutanată include erupție cutanată tranzitorie, erupție maculo-papulară, dermatită, exfoliere cutanată, erupție maculară, erupție cutanată eritematoasă, urticarie, dermatită alergică, erupție exfoliativă, erupție cutanată papulară, erupție cutanată morbiliformă, erupție cutanată pruriginoasă, erupție veziculară, erupție cutanată fluture, erupție cutanată foliculară, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată pustuloasă și erupție cutanată.
- ^r Epifizioliză a capului femural observată frecvent (6,4%) la copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani) tratați cu selpercatinib (n=47).
- ^s Disfuncția erectilă a fost observată foarte frecvent (12,4%) la pacienții de sex masculin tratați cu selpercatinib în studiile clinice (n = 986).
- ^t Edemul include edem periferic, edem facial, edem periorbital, tumefiere a feței, edem localizat, umflare periferică, edem generalizat, edem al pleoapelor, tumefiere a ochilor, limfedem, edem genital, tumefiere a scrotului, angioedem, edem ocular, edem, edem scrotal, edem cutanat, tumefiere, edem orbital, tumefiere a testiculelor, tumefiere vulvovaginală, tumefiere orbitală, edem penian, tumefiere periorbitală și tumefiere a pleoapelor.
- ^u Oboseala include oboseala, astenia și starea generală de rău.
- ^v Pe baza evaluărilor de laborator. Procentul este calculat pe baza numărului de pacienți cu evaluare inițială și cel puțin o evaluare post inițială ca numitor comun.

Descrierea reacțiilor adverse selectate la pacienții care au primit selpercatinib

Creșteri ale amino transaminazelor (valori AST/ALT crescute)

Pe baza evaluărilor de laborator, creșterile ALT și AST au fost raportate la 59,4% și, respectiv, 61% dintre pacienți. Creșterile ALT sau AST de grad 3 sau 4 au fost raportate la 14,1% și, respectiv, 9,5% dintre pacienți.

Durata mediană până la prima apariție a fost: de 4,7 săptămâni în cazul creșterii valorilor AST (interval: 0,7; 227,9), de 4,4 săptămâni în cazul creșterii valorilor ALT (interval: 0,9; 186,1) în studiul LIBRETTO-001, în studiul LIBRETTO-431 creșterea valorilor AST a fost de 5,1 săptămâni (interval 0,7; 88,1), 5,1 săptămâni în cazul creșterii valorilor ALT (interval 0,7; 110,9) și în studiul LIBRETTO-531 creșterea valorilor AST a fost de 6,1 săptămâni (interval 0,1; 85,1), 6,1 săptămâni în cazul creșterii valorilor ALT (interval 0,1; 85,1).

La pacienți cu creșteri ale valorilor ALT sau AST de gradul 3 sau 4 se recomandă modificarea dozei (vezi pct. 4.2).

Prelungirea intervalului QT

În studiul LIBRETTO-001, la cei 837 de pacienți care au avut ECG, examinarea datelor ECG a relevat faptul că 8,1% dintre pacienți au avut valori QTcF maxime >500 msec după înrolare și 21,6% dintre pacienți au prezentat o creștere maximă de > 60 msec a intervalelor QTcF față de valorile inițiale. În studiul LIBRETTO-431, la cei 156 de pacienți care au avut ECG, 5,1% dintre pacienți au avut valori QTcF maxime >500 msec după înrolare, și 16,7% dintre pacienți au prezentat o creștere maximă de > 60 msec a intervalelor QTcF față de valorile inițiale. În studiul LIBRETTO-531, la cei 191 de pacienți care au avut ECG, 3,7% dintre pacienți au avut valori QTcF maxime >500 msec după înrolare, și 17,8% dintre pacienți au prezentat o creștere maximă de > 60 msec a intervalelor QTcF față de valorile inițiale.

În studiile LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 și LIBRETTO-531, nu au fost raportate cazuri de torsadă a vârfurilor, evenimente de grad ≥ 3 sau aritmii semnificative clinic apărute terapeutic, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară sau flutter ventricular. Evenimente letale de moarte subită și stop cardiac au fost raportate la pacienți cu antecedente cardiace semnificative. În toate studiile, doi pacienți (0,2%) au întrerupt tratamentul din cauza prelungirii intervalului QT. Poate fi necesară întreruperea administrării sau modificarea dozelor de Retsevmo (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Hipertensiune arterială

În studiul LIBRETTO-001, la cei 837 de pacienți care au avut măsurători ale tensiunii arteriale, creșterea mediană maximă față de valorile tensiunii arteriale sistolice inițiale a fost de 32 mm Hg (interval: -15, +100). În ceea ce privește tensiunea arterială diastolică, rezultatele au fost similare, dar creșterile au fost de o magnitudine mai redusă. În studiul LIBRETTO-001, numai 10,3% dintre pacienți au rămas la gradul de severitate inițial pe parcursul tratamentului, 40,7% prezentând o creștere de 1 grad, 38,5%, de 2 grade și 9,8%, de 3 grade. Un eveniment advers de hipertensiune arterială apărut în urma tratamentului a fost raportat la 44,8% dintre pacienții cu istoric de hipertensiune arterială (de gradele 3 și 4 la 28,2%) și la 41,7% dintre pacienții fără hipertensiune arterială în antecedente (14,1% cu hipertensiune de gradele 3, 4).

În studiul LIBRETTO-431, la cei 154 pacienți tratați cu selpercatinib care au avut măsurători ale tensiunii arteriale, 23,4% dintre pacienții tratați cu selpercatinib și-au păstrat nivelul inițial în timpul tratamentului, 49,4% au avut o creștere de 1 grad, 22,7% au avut o creștere de 2 grade, iar 3,3% au avut o creștere de 3 grade.

În studiul LIBRETTO-531, la cei 192 pacienți tratați cu selpercatinib care au avut măsurători ale tensiunii arteriale, 20,8% dintre pacienții tratați cu selpercatinib și-au păstrat nivelul inițial în timpul tratamentului, 43,8% au avut o creștere de 1 grad, 27,6% au avut o creștere de 2 grade, iar 6,8% au avut o creștere de 3 grade.

În total, 19,8% dintre pacienți în studiul LIBRETTO-001, 20,3% în studiul LIBRETTO-431 și 19,2% dintre pacienți în studiul LIBRETTO-531, au prezentat hipertensiune arterială de gradul 3 (definită printr-o valoare maximă a tensiunii arteriale sistolice mai mare de 160 mm Hg) apărută pe durata tratamentului. În studiul LIBRETTO-001, hipertensiunea arterială de gradul 4 apărută în urma tratamentului a fost raportată la 0,1% dintre pacienți, în studiul LIBRETTO-431 și LIBRETTO-531 nu au fost raportări.

În studiul LIBRETTO-001, pentru doi pacienți (0,2%) tratamentul a fost oprit definitiv din cauza hipertensiunii arteriale, iar în studiile LIBRETTO-431 și LIBRETTO-531 nu au fost pacienți. Se recomandă modificarea dozei la pacienții care dezvoltă hipertensiune arterială (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu selpercatinib trebuie oprit definitiv în cazurile de hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical și care nu poate fi controlată prin tratament antihipertensiv (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate

Semnele și simptomele de hipersensibilitate au inclus febra, erupțiile cutanate tranzitorii și artralgiile sau mialgiile cu scăderea concomitentă a numărului de trombocite sau creșterea amino transaminazelor. În studiul LIBRETTO-001, 24,0% (201/837) din pacienții tratați cu selpercatinib au primit anterior imunoterapie cu anti-PD-1/PD-L1. Reacțiile de hipersensibilitate au apărut la 5,7% (48/837) dintre pacienții tratați cu selpercatinib, inclusiv hipersensibilitate de gradul 3 la 1,9% (16/837) dintre pacienți. În studiul LIBRETTO-001, dintre cei 48 de pacienți cu hipersensibilitate, 54,2% (26/48) aveau NSCLC și primiseră anterior imunoterapie cu anti-PD-1/PD-L1.

În studiul LIBRETTO-001, gradul 3 de hipersensibilitate a apărut la 3,5% (7/201) dintre pacienții care primiseră anterior imunoterapie cu anti-PD-1/PD-L1.

În studiul LIBRETTO-001, durata mediană până la debut a fost de 1,9 săptămâni (interval: 0,7 până la 203,9 săptămâni): 1,7 săptămâni la pacienți care primiseră anterior imunoterapie cu anti-PD-1/PD-L1 și 4,4 săptămâni la pacienți naivi la imunoterapie anti PD-1/PD-L1.

În studiul LIBRETTO-431 au fost înrolați pacienți cu NSCLC avansat sau metastatic. Un total de 1,9% (3/158) dintre pacienții tratați cu selpercatinib au prezentat hipersensibilitate, inclusiv hipersensibilitate de grad 3 la 0,6% (1/158) dintre pacienți. Într-o analiză integrată a pacienților cu NSCLC tratați cu selpercatinib care au fost tratați anterior cu terapie anti-PD-1/PD-L1 pe baza studiilor LIBRETTO-001 și LIBRETTO-431 (N=205), hipersensibilitatea a apărut la 16,6% dintre pacienți, inclusiv hipersensibilitate $\geq$ grad 3 la 5,9% dintre pacienți.

În studiul LIBRETTO-531 au fost înrolați pacienți cu NSCLC avansat sau metastatic. Hipersensibilitatea a apărut la 1 pacient (0,5% [1/193]) tratat cu selpercatinib. Acest pacient a prezentat hipersensibilitate de grad 3.

Poate fi necesară întreruperea administrării sau modificarea dozelor de Retsevmo (vezi pct. 4.2).

Hemoragii

În studiile, LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 și LIBRETTO-531, la 2,5% dintre pacienții tratați cu selpercatinib au apărut evenimente hemoragice de gradul ≥ 3 . Studiul LIBRETTO-1 a inclus 4 (0,5%) pacienți cu evenimente hemoragice letale, două cazuri de hemoragie cerebrală și un caz de hemoragie la locul traheostomiei și, respectiv, hemoptizie. În studiul LIBRETTO-431 și LIBRETTO-531 nu au fost raportate evenimente hemoragice letale la pacienții tratați cu selpercatinib. În studiul LIBRETTO-001, durata mediană până la debut a fost de 34,1 săptămâni (interval: 0,1 până la 234,6 săptămâni), în studiul LIBRETTO-431 a fost de 16,8 săptămâni (interval: 1,1 până la 94,1 săptămâni) și în studiul LIBRETTO-531 a fost de 10,7 săptămâni (interval: 1,0 până la 124,1 săptămâni).

La pacienții cu hemoragii care pun în pericol viața sau hemoragii severe recurente, tratamentul cu selpercatinib trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.2).

Informații suplimentare referitoare la grupele speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Studiul LIBRETTO-001 a inclus 3 pacienți cu vârsta < 18 ani (interval 15-17) cu CTM cu mutație RET. Studiul LIBRETTO-121 a inclus 8 pacienți cu vârsta < 18 ani (interval 12-17) cu cancer tiroidian cu fuziunea genei RET. Studiul LIBRETTO-531 a inclus 1 pacient cu vârsta de 12 ani cu CTM cu mutație RET. Au fost raportate cazuri de epifizioliză a capului femural la pacienți cu vârsta < 18 ani tratați cu selpercatinib (vezi pct. 4.4). Nu au fost identificate alte probleme privind siguranța la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici

În studiul LIBRETTO-001, dintre pacienții tratați cu selpercatinib, 24,7% au avut vârsta ≥ 65 -74 de ani, 8,6% au avut vârsta între 75 și 84 de ani și 1,0%, vârsta ≥ 85 de ani. În studiul LIBRETTO-431, 26,6% dintre pacienții tratați cu selpercatinib au avut vârsta ≥ 65 -74 de ani, 9,5% au avut vârsta între 75 și 84 de ani și 1,3%, vârsta ≥ 85 de ani. În studiul LIBRETTO-531, 20,2% dintre pacienții tratați cu selpercatinib au avut vârsta ≥ 65 -74 de ani, 5,2% au avut vârsta între 75-84 de ani și niciun pacient cu vârsta ≥ 85 de ani. Frecvența evenimentelor adverse grave raportate a fost mai mare în rândul pacienților cu vârsta ≥ 65 -74 ani (58,0%), 75-84 ani (62,5%) și ≥ 85 ani (100,0%) decât în rândul pacienților cu vârsta < 65 ani (46, 7%) în studiul LIBRETTO-001, iar în studiul LIBRETTO-431 a fost ≥ 65 -74 ani (38,1%), 75-84 ani (46,7%) și ≥ 85 ani (50,0%), decât în rândul pacienților cu vârsta ≥ 65 ani (31,3%). În studiul LIBRETTO-531 frecvența evenimentelor adverse grave raportate a fost mai mare în rândul pacienților cu vârsta 75-84 ani (50%) decât în rândul pacienților cu vârsta < 65 ani (20,8%) și 65-74 ani (17,9%).

În studiul LIBRETTO-001, frecvența evenimentelor adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu selpercatinib a fost mai mare în rândul pacienților cu vârsta ≥ 65 -74 ani (10,1%), 75-84 ani (19,4%) și ≥ 85 ani (37,5%) decât în rândul pacienților cu vârsta < 65 ani (7,6%). În studiul LIBRETTO-431, frecvența evenimentelor adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu selpercatinib a fost mai mare în rândul pacienților cu vârsta ≥ 65 -74 ani (14,3%), 75-84 ani (20,0%) decât în rândul pacienților cu vârsta < 65 ani (7,1%). Niciun pacient cu vârsta ≥ 85 ani nu a întrerupt tratamentul cu selpercatinib din cauza evenimentelor adverse. În studiul LIBRETTO-531, frecvența evenimentelor adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu selpercatinib a fost mai mare în rândul pacienților cu vârsta 75-84 ani (10%) și ≥ 65 -74 ani (7,7%), decât în rândul pacienților cu vârsta < 65 ani (3,5%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomele de supradozaj nu au fost stabilite. În eventualitatea suspectării unui supradozaj, se recomandă tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici și imunomodulatori, agenți antineoplazici, inhibitori ai proteinkinazei, cod ATC: L01EX22

Mecanism de acțiune

Selpercatinib este un inhibitor puternic și înalt selectiv al receptorului tirozin kinazic codificat de gena *RET* (*rearranged during transfection*, rearanjată în timpul transfecției). Selpercatinib a inhibat RET de tip sălbatic și numeroase izoforme RET cu mutații, precum și VEGFR1 și VEGFR3, concentrațiile inhibitorii 50% (CI50) variind între 0,92 nM și 67,8 nM. În alte teste enzimactice, selpercatinib a inhibat, de asemenea, FGFR 1, 2 și 3 la concentrații mai mari, însă realizabile din punct de vedere clinic. În cadrul unui test de evaluare a afinității de legare la concentrația de 1 μM de selpercatinib, a fost observată o activitate antagonică cu afinitate semnificativă (>50%) pentru transportorul 5-HT (de serotonină) (70,2% antagonism) și pentru receptorul α2C adrenergic (51,7% antagonism).

Concentrația de 1 μM este de aproximativ 7 ori mai mare decât concentrația plasmatică maximă a fracției nelegate la administrarea dozei eficace de selpercatinib.

Anumite mutații punctiforme la nivelul genei *RET* sau rearanjări cromozomiale implicând fuziuni în cadru (in-frame) ale *RET* cu diverse alte gene pot avea ca rezultat proteine de fuziune RET chimerice activate constitutiv, care au potențial oncogen prin stimularea proliferării liniilor celulare tumorale. În cadrul studiilor *in vitro* și *in vivo* pe modele tumorale, selpercatinib a demonstrat activitate antitumorală la nivelul celulelor ce exprimă proteina RET activată constitutiv în urma fuziunilor și mutațiilor genice, printre care CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M și RET M918T. În plus, selpercatinib a demonstrat activitate antitumorală la șoarecii cu xenogrefe intracraniene derivate din tumora cu fuziune RET a unui pacient.

Proprietăți farmacodinamice

Electrofiziologia cardiacă

În cadrul unui studiu clinic aprofundat asupra intervalului QT, controlat cu comparator activ, efectuat la 32 de subiecți sănătoși, nu a fost detectată nicio modificare majoră (de peste 20 ms) a QTcF la concentrații de selpercatinib similare celor observate cu regimul de administrare în doze terapeutice. O analiză a relației expunere-răspuns a indicat faptul că eventuale concentrații supratераpeutice ar putea determina o creștere a intervalului QTc cu > 20 ms.

La pacienții tratați cu selpercatinib au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT. Din acest motiv, poate fi necesară întreruperea sau modificarea dozelor administrate pacienților (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Retsevmo a fost evaluată la pacienți adulți cu NSCLC avansat și cancer tiroidian pozitive pentru fuziunea RET, alte tumori solide pozitive pentru fuziunea genei RET, precum și la pacienți adulți și adolescenți care prezintă CTM cu mutații RET, în cadrul unui studiu clinic de fază 1/2, multicentric, deschis, cu un singur braț: studiul LIBRETTO-001. Eficacitatea Retsevmo în NSCLC pozitiv pentru fuziunea genei RET a fost confirmată în faza 3 a studiului LIBRETTO-431 (vezi

secțiunea *Cancer pulmonar fără celule mici pozitiv pentru fuziunea RET- naiv la tratament*). Eficacitatea Retsevmo în CTM cu mutații RET a fost confirmată studiul LIBRETTO-531 de fază 3 (vezi secțiunea *Cancer tiroidian medular (CTM) cu mutații RET netratat anterior cu vandetanib și cabozantinib*).

Studiul LIBRETTO-001 a inclus două părți: faza 1 (de creștere a dozei) și faza 2 (de extindere a eșantionului de pacienți). Obiectivul principal al porțiunii de fază 1 a fost determinarea dozei recomandate de selpercatinib pentru partea de fază 2 a studiului. Obiectivul principal al părții de fază 2 a fost evaluarea activității antitumorale a selpercatinibului prin determinarea RRG (rata de răspuns general), conform evaluării unei comisii de examinare independente. Au fost înrolați pacienți cu boală măsurabilă sau nemăsurabilă pe baza criteriilor RECIST 1.1, cu dovezi ale unei mutații a genei *RET* la nivel tumoral. Pacienții cu metastaze la nivel SNC au fost eligibili dacă prezentau boală stabilă, în timp ce pacienții simptomatici cu tumori SNC primare, metastaze, carcinomatoză leptomeningeală sau compresie medulară au fost excluși. Pacienții care prezentau alte mutații activatoare decât *RET* la nivelul tumorii primare, cu boli cardiovasculare active semnificative din punct de vedere clinic sau istoric de infarct miocardic, interval QTcF > 470 msec, au fost excluși din studiu.

Pacienții incluși în porțiunea de fază 2 a studiului au primit Retsevmo în doză de 160 mg de două ori pe zi, pe cale orală, până la apariția toxicității inacceptabile sau progresia bolii. Identificarea mutației genei *RET* s-a efectuat prospectiv în laboratoarele de la nivel local prin tehnologii de secvențiere de nouă generație (*next generation sequencing*, NGS), prin reacția de polimerizare în lanț (*polymerase chain reaction*, PCR) sau hibridizarea fluorescentă *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH). Principalul parametru de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns obiectivă (RRG) determinat de o comisie independentă de evaluare (*independent review committee*, IRC) în regim orb, pe baza criteriilor RECIST v1.1). Rezultatele secundare de eficacitate au inclus durata răspunsului (DR), supraviețuirea fără progresie (PFS) și supraviețuirea globală (OS).

Cancer pulmonar fără celule mici pozitiv pentru fuziunea RET- naiv la tratament

LIBRETTO-431

Eficacitatea Retsevmo în NSCLC cu fuziune RET pozitivă a fost confirmată în LIBRETTO-431, un studiu de fază 3 multicentric, randomizat, deschis, comparator, care a comparat selpercatinib cu terapia pe bază de platină și pemetrexed cu sau fără pembrolizumab la pacienții cu NSCLC avansat sau metastatic pozitiv la fuziunea RET. Pacienții adulți cu NSCLC confirmat histologic, nerezecabil, avansat local sau metastazat, fără tratament sistemic anterior pentru boala metastatică, au fost eligibili. Pacienții cărora li s-a administrat tratament adjuvant sau neoadjuvant dacă ultima doză de tratament sistemic a fost finalizată cu cel puțin 6 luni înainte de randomizare au fost, de asemenea, eligibili. Pacienții au primit 160 mg selpercatinib de două ori pe zi (doză inițială) sau tratament pe bază de platină și pemetrexed, cu sau fără pembrolizumab. Pacienții au fost stratificați în funcție de regiunea geografică (Asia de Est comparativ cu altă zonă geografică), de statutul metastazelor cerebrale evaluate de investigator la momentul inițial (absente sau necunoscute față de prezente) și dacă investigatorul a intenționat (înainte de randomizare) să trateze pacientul cu sau fără pembrolizumab. Principala măsură a rezultatului privind eficacitatea a fost SFP conform RECIST 1,1 de către BICR. Rezultatele secundare privind eficacitatea au inclus OS, RRG/DOR/DCR de către BICR, RRG/DOR intracraniană de către BICR și timpul până la deteriorarea simptomelor pulmonare de către NSCLC-SAQ.

Dintre cei 261 de pacienți înrolați și randomizați în populația cu intenție de tratament (ITT) din Studiul LIBRETTO-431, 212 au fost stratificați în funcție de intenția investigatorului ca pacientul să primească pembrolizumab (înainte de randomizare), pentru a forma populația ITT-Pembrolizumab. La populația ITT-Pembrolizumab, 129 pacienți au primit selpercatinib, în timp ce 83 au primit chimioterapie cu pemetrexed pe bază de platină cu pembrolizumab. Vârsta mediană a pacienților din populația ITT-Pembrolizumab a fost de 61,5 ani (interval 31 până la 84 ani). 53,3% dintre pacienți au fost femei. 41,3% dintre pacienți au fost caucazieni, 56,3% asiatici, 1% au fost de culoare. 67,9% nu au fost niciodată fumători. La populația cu pembrolizumab ITT, 93% au avut boală metastatică și 20,3% dintre pacienți au avut metastaze SNC la momentul inițial. Statusul de performanță ECOG a fost raportat ca 0-1 (96,7%) sau 2 (3,3%). Cel mai frecvent partener de fuziune a fost KIF5B (44,8%),

urmat de CCDC6 (9,9%). Studiul și-a îndeplinit obiectivul principal de îmbunătățire a SFP atât la populațiile ITT-Pembrolizumab, cât și la ITT. Rezultatele primare privind eficacitatea la populația ITT-Pembrolizumab pentru pacienții netratați anterior cu NSCLC cu fuziune RET pozitivă sunt rezumate în Tabelul 4 și Figura 1.

Tabelul 4 LIBRETTO-431: Rezumatul datelor de eficacitate (evaluarea BICR, populația ITT-Pembrolizumab)

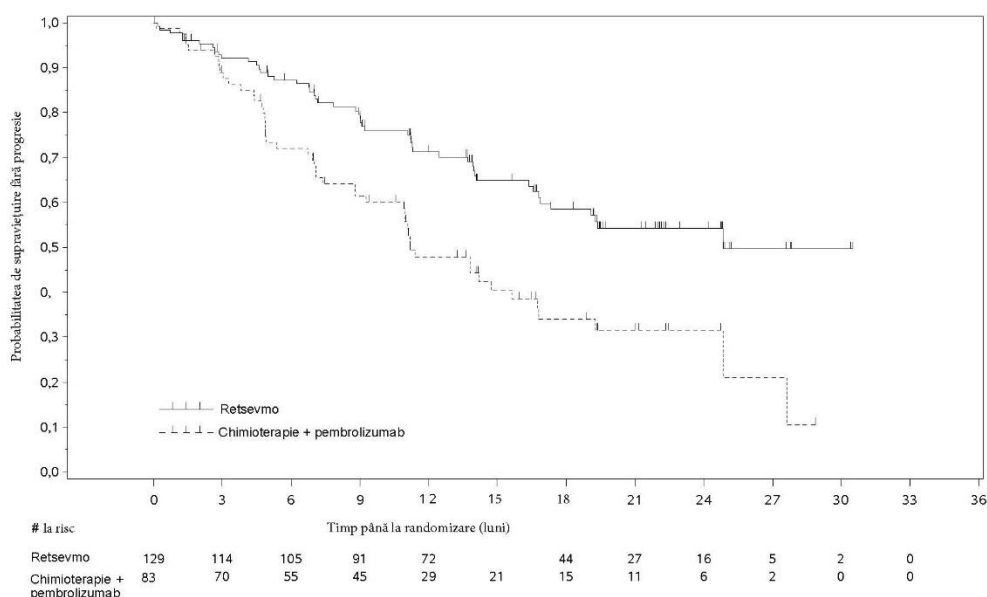
	Selpercatinib	Control (chimioterapie pemetrexed pe bază de platină cu pembrolizumab)
Supraviețuire fără progresie	N = 129	N = 83
Mediana [luni] (Î 95%)	24,84 (16,89, NE)	11,17 (8,77, 16,76)
Risc relativ (Î 95%)	0,465 (0,309, 0,699)	
Valoarea p log rank stratificată	0,0002	
Rata SFP la 24 luni (%) (Î 95%)	54,2 (43,6, 63,6)	31,6 (20,1, 43,7)
Răspuns obiectiv (RC + RP)		
% (Î 95%)	83,7 (76,2, 89,6)	65,1 (53,8, 75,2)
Răspuns complet n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Răspuns parțial n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Durata răspunsului *		
Mediana [luni] (Î 95%)	24,18 (17,94, NE)	11,47 (9,66, 23,26)
Procentul de pacienți (%) cu durata răspunsului		
24 luni (Î 95%)	59,6 (47,5, 69,8)	22,8 (6,3, 45,5)

NE = nu se poate estima (*not estimable*)

* Durata mediană a monitorizării a fost de 17,97 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 12,32, 21,03) în brațul cu selpercatinib și 14,55 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 9,69, 20,73) în brațul de control.

Data limită a datelor: 01 mai 2023.

Figura 1. LIBRETTO-431: Graficul Kaplan-Meier al supraviețuirii fără progresia bolii (evaluarea BICR, populația ITT-Pembrolizumab)



Data limită a datelor: 01 mai 2023

SG nu era matură la momentul analizei primare a SFP. La momentul unei analize intermediare descriptive actualizate a SG (43% din evenimentele SG prespecificate necesare pentru analiza finală, cu o blocare a datelor de la 1 mai 2024), în populația ITT, au fost observate 75 de evenimente în cele două brațe, iar RR a fost de 1,259 (ÎI 95%: 0,777, 2,040; $p = 0,3496$). La 30 de luni, supraviețuirea globală estimată a fost de 71% (ÎI 95%: 63, 78) și 76% (ÎI 95%: 66, 84) în brațul de selpercatinib și, respectiv, în brațul de control. SG poate fi afectată de dezechilibrul terapiei post-progresie. Din 68 de pacienți cu brațul de control care au avut progresie a bolii, 50 pacienți (74%) au primit selpercatinib la progresie. Din 71 de pacienți cu braț cu selpercatinib care au avut progresie a bolii, 16 (23%) au primit chimioterapie și/sau tratament cu inhibitori ai punctului de control imunitar, iar 44 (62%) au continuat să primească selpercatinib.

La populația ITT-Pembrolizumab, selpercatinib a întârziat semnificativ timpul până la agravarea simptomelor NSCLC raportate de pacient, măsurat prin scorul total al chestionarului de evaluare a simptomelor NSCLC (creștere ≥ 2 puncte) comparativ cu grupul de control (RR: 0,34 [ÎI 95%: 0,20; 0,55]; timpul median nu a fost atins pentru brațul selpercatinib comparativ cu 1,9 luni [ÎI 95%: 0,7; 6,6]) pentru brațul de control. În plus, selpercatinib a întârziat semnificativ timpul până la deteriorarea confirmată a funcției fizice și a menținut calitatea generală a vieții în timp.

LIBRETTO-001

Dintre cei 362 de pacienți cu NSCLC pozitiv pentru fuziunea RET înrolați în LIBRETTO-001, 69 nu au fost tratați anterior. Vârsta medie a fost de 63 de ani (interval între 23 și 92 de ani). 62,3% dintre pacienți au fost femei. 69,6% dintre pacienți au fost albi, 18,8% au fost asiatici, 5,8% au fost negri și 69,6% au fost niciodată fumători. Majoritatea pacienților (98,6%) au avut boală metastatică la înscriere și 23,2% au avut metastaze la nivelul SNC la momentul inițial, după cum a fost evaluat de

investigator. Starea de performanță ECOG a fost raportată ca 0-1 (94,2%) sau 2 (5,8%). Cel mai frecvent partener de fuziune a fost KIF5B (69,6%), urmat de CCDC6 (14,5%) și apoi NCOA4 (1,4%). Rezultatele de eficacitate pentru pacienții cu NSCLC pozitiv la fuziunea RET naivi la tratament sunt rezumate în Tabelul 5.

Tabelul 5 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	69
Răspuns obiectiv (RC + RP)	
% (Î 95%)	82,6 (71,6, 90,7)
Răspuns complet n (%)	5 (7,2)
Răspuns parțial n (%)	52 (75,4)
Durata răspunsului (luni)*	
Mediana, Î 95%	20,23 (15,4, 29,5)
Procentul de pacienți (%) cu durata răspunsului	
≥ 6 luni (Î 95%)	87,5 (75,5, 93,8)
≥ 12 luni (Î 95%)	66,7 (52,4, 77,6)

* Durata mediană a monitorizării a fost de 37,09 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 24,0, 45,1)

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023.

Cancer pulmonar fără celule mici pozitiv pentru fuziunea RET - tratat anterior

Un total de 247 de pacienți au primit anterior chimioterapie pe bază de platină în studiul LIBRETTO-001. Vârsta medie a fost de 61 de ani (interval între 23 și 81 de ani). 56,7% dintre pacienți au fost femei. 43,7% dintre pacienți au fost albi, 47,8% au fost asiatici, 4,9% au fost negri și 66,8% au fost niciodată fumători. Majoritatea pacienților (98,8%) au avut boală metastatică la înscriere și 31,2% au avut metastaze la nivelul SNC la momentul inițial, după cum a fost evaluat de investigator. Starea de performanță ECOG a fost raportată ca 0-1 (97,1%) sau 2 (2,8%). Cel mai frecvent partener de fuziune a fost KIF5B (61,9%), urmat de CCDC6 (21,5%) și apoi NCOA4 (2,0%). Numărul mediu de terapii sistemice anterioare a fost de 2 (interval 1-15) și 43,3% (n = 107/247) au primit 3 sau mai multe regimuri sistemice anterioare; tratamentele anterioare au inclus terapia anti PD1/PD-L1 (58,3%), inhibitor de multi kinaze (MKI) (31,6%) și taxani (34,8%); 41,3% au avut altă terapie sistemică. Rezultatele cu privire la eficacitate pentru NSCLC cu fuziune RET, tratat anterior, sunt rezumate în tabelul 6.

Tabelul 6 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	247
Răspuns obiectiv (RC + RP)	
% (Î 95%)	61,5 (55,2, 67,6)
Răspuns complet, n (%)	20 (8,1)
Răspuns parțial, n (%)	132 (53,4)
Durata răspunsului (luni)*	
Valoare mediană (Î 95%)	31,6 (20,4, 42,3)
Procentul de pacienți (%) cu durata răspunsului	
≥ 6 luni (Î 95%)	87,0 (80,4, 91,5)
≥ 12 luni (Î 95%)	73,0 (65,0, 79,5)

*Durata mediană a urmăririi a fost de 39,52 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 24,6, 45,0)

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023.

Răspunsul la nivel SNC în NSCLC cu fuziune RET

În studiul LIBRETTO-431, RRG a SNC evaluată de BICR a fost de 82,4% (Î 95% 14/17: 56,6; 96,2) la cei 17 pacienți cu metastaze cerebrale măsurabile la momentul inițial tratați cu selpercatinib, comparativ cu 58,3% (Î 95% 7/12: 27,7 până la 84,4) la cei 12 pacienți din brațul de control al populației ITT-Pembrolizumab. RC a fost observată la 6/17 (35,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu selpercatinib comparativ cu 2/12 (16,7%) dintre pacienții din brațul de control. Cu un timp median de urmărire pentru DR de 9,92 luni (Î 95%: 7,66; 18,10) în brațul de tratament cu selpercatinib și de 12,68 luni (Î 95%: 2,79, NE) în brațul de control, DR mediană nu a fost atinsă pentru selpercatinib (Î 95%: 7,62, NE) comparativ cu 13,4 luni (Î 95%: 3,45, NE) cu grupul de control. La 192 pacienți cu scanări inițiale intracraniene disponibile, riscul relativ specific cauzei pentru timpul până la progresia SNC, evaluat de BICR, a fost de 0,28; Î 95%: 0,12, 0,68 (RR de 0,17; Î 95%: 0,04, 0,69 pentru 150 pacienți fără metastaze intracraniene inițiale și RR de 0,61; Î 95%: 0,19, 1,92 pentru 42 pacienți cu metastaze intracraniene inițiale). 8 pacienți (6,7%) din brațul de tratament cu selpercatinib au avut un prim eveniment de progresie a SNC, comparativ cu 13 pacienți (18,1%) din brațul de control.

În studiul LIBRETTO-001, ORR SNC evaluat de IRC a fost de 84,6% (22/26; Î 95%: 65,1, 95,6) la 26 de pacienți cu boală măsurabilă. CR a fost observată la 7 (26,9%) pacienți și PR la 15 (57,7%) pacienți. DR mediană pe SNC a fost de 9,36 luni (Î 95%: 7,4; 15,3).

Cancer tiroidian cu fuziune RET pozitivă netratat anterior cu terapie sistemică

Dintre pacienții cu cancer tiroidian cu fuziune RET pozitivă, netratați anterior cu terapie sistemică, alta decât iodul radioactiv și înrolați în LIBRETTO 001, 24 pacienți au avut posibilitatea de a fi urmăriți timp de minimum 6 luni și au fost considerați eligibili pentru evaluarea eficacității. Vârsta mediană a fost de 60,5 ani (interval de vârstă 20 până la 84 ani). 58,3% dintre pacienți au fost bărbați. 75% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană. Statusul de performanță ECOG raportat a fost de 0-1 (95,8%) sau 2 (4,2%). 100% dintre pacienți au avut antecedente de boală metastazată. La 22 din cei 24 de pacienți (91,7%) s-a administrat iod radioactiv înainte de înrolare și, prin urmare, au fost considerați refractari la iod radioactiv. Diferitele histologii identificate la cei 24 de pacienți au inclus: cancerul tiroidian papilar (n=23) și cancerul tiroidian slab diferențiat (n=1). Cea mai frecventă genă de fuziune a fost CCDC6 (62,5%), urmată de NCOA4 (29,2%). Rezultatele cu privire la eficacitate pentru pacienții cu cancer tiroidian de fuziune RET pozitiv netratați sistemic sunt rezumate în Tabelul 7.

Tabelul 7 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	24
Răspuns obiectiv (RC + RP)	
% (ÎÎ 95%)	95,8 (78,9, 99,9)
Răspuns complet, n (%)	5 (20,8)
Răspuns parțial, n (%)	18 (75,0)
Durata răspunsului (luni)*	
Valoare mediană (ÎÎ 95%)	NE (42,8, NE)
Procentul (%) de pacienți cu durata răspunsului	
≥ 12 luni (ÎÎ 95%)	100,0 (NE, NE)
≥ 24 luni (ÎÎ 95%)	90,9 (50,8, 98,7)

NE = nu se poate estima (*not estimable*)

*Durata mediană a urmăririi a fost de 17,81 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 9,2, 42,3)

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023.

Cancer tiroidian cu fuziune RET tratat anterior

Dintre pacienții care prezentau cancer tiroidian cu fuziune *RET*, tratați anterior cu alte terapii sistemice decât iod radioactiv și înrolați în studiul LIBRETTO-001, 41 pacienți au avut posibilitatea de a fi urmărit timp de minimum 6 luni și au fost considerați eligibili pentru evaluarea eficacității. Vârsta mediană a pacienților a fost de 58 de ani (interval de vârstă 25-88 de ani), 43,9% dintre pacienți au fost de sex masculin, 58,5% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 29,3% de rasă mongoloidă, 7,3% de rasă negroidă. Statusul de performanță ECOG raportat a fost de 0-1 (92,7%) sau 2 (7,3%). Toți pacienții (100%) prezentau boală metastatică. Pacienții primiseră un număr median de 3 terapii sistemice anterioare (interval: 1-7). Terapiile anterioare au inclus iod radioactiv (73,2%) și MKI (85,4%). La 9,8% se administraseră alte terapii sistemice. Printre diferitele histologii identificate la cei 41 pacienți se numără: cancerul tiroidian papilar (n = 31), cancerul tiroidian slab diferențiat (n = 5), cel anaplastic (n = 4) și cel cu celule Hurthle (n = 1). Cea mai frecventă genă de fuziune a fost CCDC6 (61, 0%) urmată de NCOA4 (19,5%).

Rezultatele cu privire la eficacitate pentru cancerul tiroidian cu fuziune *RET*, tratat anterior, sunt rezumate în tabelul 8.

Tabelul 8 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	41
Răspuns obiectiv (RC + RP)	
% (ÎÎ 95%)	85,4 (70,8, 94,4)
Răspuns complet, n (%)	5 (12,2)
Răspuns parțial, n (%)	30 (73,2)
Durata răspunsului (luni)*	
Valoare mediană (ÎÎ 95%)	26,7 (12,1, NE)
Procentul (%) de pacienți cu durata răspunsului	

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	41
≥ 12 luni (ÎÎ 95%)	71,7 (52,4, 84,2)
≥ 24 luni (ÎÎ 95%)	50,7 (30,4, 67,8)

NE = nu se poate estima (*not estimable*)

*Durata mediană a urmăririi a fost de 33,87 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 12,9, 44,8)

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023.

Cancer tiroidian medular (CTM) cu mutații RET netratat anterior cu vandetanib și cabozantinib

LIBRETTO-531

Eficacitatea Retsevmo în CTM cu mutații RET a fost confirmată în studiul LIBRETTO-531, un studiu de fază 3 multicentric, randomizat, deschis, comparator, care a comparat selpercatinib cu cabozantinib sau vandetanib la alegerea de către medic la pacienții cu CTM cu mutații RET progresiv, avansat, netratat anterior cu inhibitor de kinază. Au fost eligibili pacienții adulți sau adolescenți cu CTM confirmat histologic, inoperabil, avansat local sau metastatic, fără tratament anterior cu inhibitor de kinază. Pacienții au primit 160 mg selpercatinib de două ori pe zi (doza inițială) sau cabozantinib (140 mg o dată pe zi) sau vandetanib (300 mg o dată pe zi) la alegerea medicului. Pacienții au fost stratificați în funcție de mutația RET (M918T comparativ cu altele) și de tratamentul dorit, dacă au fost randomizați pentru a controla brațul (cabozantinib comparativ cu vandetanib). Principala măsură a rezultatului privind eficacitatea a fost SFP conform RECIST 1,1 de către BICR. Rezultatele secundare cheie privind eficacitatea au inclus supraviețuirea fără eșecul tratamentului (SFET) și tolerabilitatea comparativă, iar alte rezultate secundare privind eficacitatea au inclus OS și RRG/DOR de către BICR.

Dintre cei 291 pacienți înrolați și randomizați pentru a forma populația ITT din studiul LIBRETTO-531, 193 au fost randomizați în brațul de tratament cu selpercatinib și 98 au fost randomizați în brațul de control. Dintre cei 98 de pacienți randomizați în brațul de control, 73 au fost stratificați cu cabozantinib și 25 au fost stratificați cu vandetanib. Vârsta mediană a pacienților din populația ITT a fost de 55 ani (interval: 12 până la 84 ani). 37,1% dintre pacienți au fost femei. 69,4% dintre pacienți au fost caucazieni, 27,7% asiatici, 2,9% au fost de culoare. Majoritatea pacienților (77%) au avut boală metastatică la înrolare. Statusul de performanță ECOG a fost raportat ca 0-1 (98,3%) sau 2 (1%). Cea mai frecventă mutație a fost M918T (62,5%). Studiul și-a îndeplinit obiectivul principal de îmbunătățire a SFP la populația ITT. Rezultatele privind eficacitatea pentru populația ITT sunt prezentate pe scurt în Tabelul 9 și Figura 2.

Tabelul 9 LIBRETTO-531: Rezumatul datelor de eficacitate (evaluarea BICR, populația ITT)

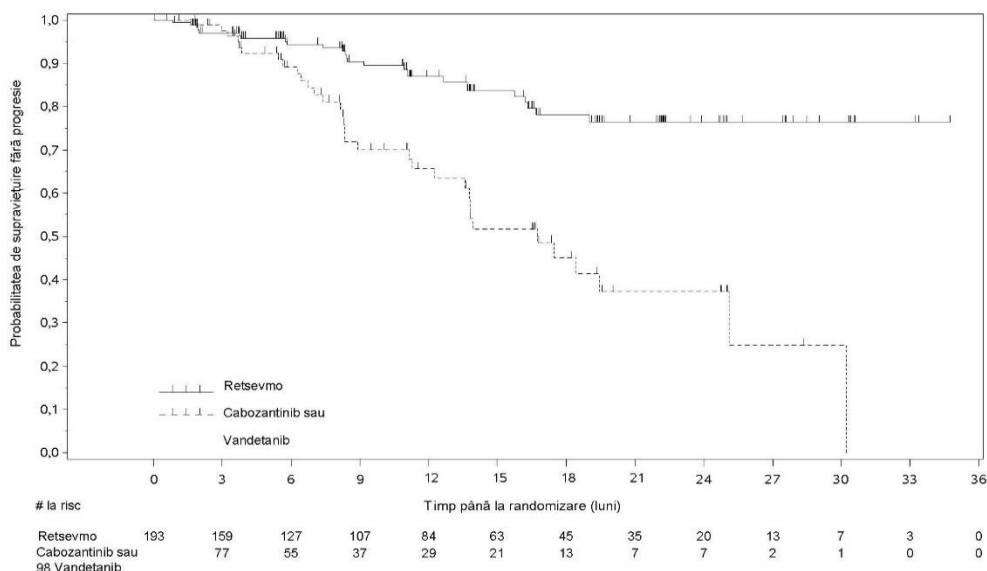
	Selpercatinib	Control (Cabozantinib sau Vandetanib)
Supraviețuire fără progresie	N = 193	N = 98
Mediana [luni] (Î 95%)	NE (NE, NE)	16,76 (12,22, 25,10)
Risc relativ (Î 95%)	0,280 (0,165, 0,475)	
Valoarea p log rank stratificată	<0,0001	
Rata SFP la 30 luni (%) Î 95%	76,4 (66,5, 83,8)	24,8 (6,9, 48,3)
Supraviețuire fără eșecul tratamentului*	N = 193	N=98
Mediana [luni] (Î 95%)	NE (NE, NE)	13,93 (11,27, 25,10)
Risc relativ (Î 95%)	0,254 (0,153, 0,423)	
Valoarea p log rank stratificată	<0,0001	
Rata SFET la 30 luni (%) Î 95%	75,8 (65,9, 83,2)	25,3 (7,2, 48,8)
Răspuns obiectiv (RC + RP)		
% (Î 95%)	69,4 (62,4, 75,8)	38,8 (29,1, 49,2)
Răspuns complet n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Răspuns parțial n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Durata răspunsului[#]		
Mediana [luni] (Î 95%)	NE (NE, NE)	16,56 (10,41, NE)
Procentul de pacienți (%) cu durata răspunsului		
≥24 luni (Î 95%)	79,1 (66,9, 87,2)	NE (NE, NE)

NE= nu se poate estima (not estimable)

*Supraviețuirea fără eșecul tratamentului este definită ca timpul de la randomizare până la prima apariție a progresiei radiografice documentate a bolii conform RECIST 1.1 sau a toxicității inacceptabile care duce la întreruperea tratamentului, așa cum a fost evaluată de investigator, sau deces din orice cauză.

[#]Durata mediană a monitorizării a fost de 11,14 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 5,62, 16,62) în brațul de tratament cu selpercatinib și de 12,81 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 6,34, 15,51) în brațul de control. Data limită a datelor: 22 mai 2023

Figura 2. LIBRETTO-531: Graficul Kaplan-Meier al supraviețuirii fără progresia bolii (evaluare BICR, populația ITT)



La momentul analizei primare a SFP, au fost observate 18 evenimente SG în cele două brațe. La populația ITT, SG RR a fost de 0,374 (IÎ 95%: 0,147; 0,949). Rata de cenzură a fost de 95,9% în brațul cu selpercatinib și de 89,8% în brațul de control.

Tolerabilitatea comparativă a fost evaluată la 242 pacienți (brațul selpercatinib, N=161; brațul de control, N=81). Brațul cu selpercatinib a avut o proporție semnificativ statistic mai mică de timp în timpul tratamentului în care pacienții au raportat "un efect secundar ridicat deranjant" (8%) decât brațul de control (24%) (IÎ 95%: -23%, -10%, $p < 0,0001$), așa cum a fost evaluat prin evaluarea funcțională a terapiei împotriva cancerului la punctul GP5 răspuns 3 "Destul de puțin" sau 4 "Foarte mult".

La o analiză ulterioară a SG, cu o blocare a datelor din 11 martie 2024, au fost observate 26 de evenimente în cele două brațe, iar RR a fost de 0,275 (IÎ 95%: 0,124; 0,608). SFP RR pentru această analiză a fost de 0,202 (IÎ 95%: 0,128; 0,320), iar RRG pentru selpercatinib a fost de 82,4% comparativ cu 43,9% pentru brațul de control.

LIBRETTO-001

Din cei 324 de pacienți care prezentau CTM cu mutații RET înrolați în LIBRETTO-001, 143 nu au fost tratați anterior cu cabozantinib și vandetanib. Dintre aceștia, 116 nu au fost tratați anterior cu alt tratament sistemic și 27 au utilizat anterior alt tratament sistemic. În rândul pacienților care nu au fost tratați cu cabozantinib și vandetanib, vârsta mediană a fost de 57 de ani (interval între 15 și 87 de ani). 2 pacienți (1,4%) aveau vârsta < 18 ani. 58 % dintre pacienți au fost de sex masculin. 86,7% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 5,6% de rasă mongoloidă, 1,4% de rasă negroidă. Majoritatea pacienților (97,9%) au avut boală în stadiul metastazat la înrolare. Statusul de performanță ECOG a fost raportat ca 0-1 (95,9%) sau 2 (4,2%). Cea mai frecventă mutație a fost M918T (60,1 %), urmată de mutații ale cisteinei din domeniul extracelular (23,8%). Rezultatele cu privire la eficacitate pentru

pacienții cu CTM cu mutații RET care nu au fost tratați anterior cu cabozantinib și vandetanib sunt rezumate în Tabelul 10.

Tabelul 10 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	143
Răspuns obiectiv (RC + RP)	
% (Î 95%)	82,5 (75,3, 88,4)
Răspuns complet n (%)	34 (23,8)
Răspuns parțial n (%)	84 (58,7)
Durata răspunsului (luni)*	
Valoarea mediană, Î 95%	NE (51,3, NE)
Procentul de pacienți (%) cu durata răspunsului	
12 luni (Î 95%)	91,4 (84,6, 95,3)
24 luni (Î 95%)	84,1 (75,9, 89,7)

NE = nu se poate estima (*not estimable*)

*Durata mediană a urmăririi a fost de 39,4 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 32,3; 45,4)

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023.

Cancer tiroidian medular cu mutații RET - tratat anterior

Dintre pacienții care prezentau CTM cu mutații RET, înrolați în studiul LIBRETTO-001, 152 au fost tratați anterior cu cabozantinib și/sau vandetanib și au fost considerați eligibili pentru evaluarea eficacității. Vârsta mediană a pacienților a fost de 58 de ani (interval de vârstă 17-90 de ani); 1 pacient (0,7%) a avut vârsta sub 18 ani, 63,8% dintre pacienți au fost de sex masculin, 90,1% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 1,3 % de rasă mongoloidă, 1,3% de rasă negroidă. Statusul de performanță ECOG raportat a fost de 0-1 (92,7%) sau 2 (7,2%). O proporție de 98,0% dintre pacienți prezentau boală metastatică. Cea mai frecventă mutație a fost M918T (65,1%), urmată de mutații ale cisteinei din domeniul extracelular (15,8%). Toți pacienții (n=152) fuseseră tratați anterior cu un număr median de 2 regimuri de tratament sistemic și 27,6% (n=42) au primit 3 sau mai multe regimuri anterioare de tratament sistemic.

Rezultatele cu privire la eficacitate pentru CTM cu mutații RET, tratat anterior, sunt rezumate în tabelul 11.

Tabelul 11 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	152
Răspuns obiectiv (RC + RP)	
% (Î 95%)	77,6 (70,2; 84,0)
Răspuns complet, n (%)	19 (12,5)
Răspuns parțial, n (%)	99 (65,1)
Durata răspunsului (luni)*	
Mediana (Î 95%)	45,3 (33,6, NE)

Procentul de pacienți (%) cu durata răspunsului	
12 luni (ÎÎ 95%)	83,0 (74,6, 88,8)
24 luni (ÎÎ 95%)	66,4 (56,3, 74,7)

NE = nu se poate estima

*Durata mediană a urmăririi a fost de 38,3 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 23,0, 46,1).

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023.

Alte tumori solide pozitive pentru fuziunea RET

Eficacitatea a fost evaluată la 52 de pacienți cu tumori pozitive la fuziune RET, altele decât NSCLC și cancer tiroidian, care prezentau progresia bolii la sau după tratament sistemic anterior, sau care nu aveau opțiuni alternative satisfăcătoare de tratament. Vârsta mediană a fost de 54 ani (interval 21 până la 85); 51,9% au fost femei; 67,3% erau albi, 25,0% erau asiatici și 5,8% erau negri; Statusul de performanță ECOG a fost 0-1 (92,3%) sau 2 (7,7%) și 96,2% dintre pacienți au avut boală metastatică. Patruzeci și șapte de pacienți (90,4%) au primit tratament sistemic anterior cu o mediană de 2 terapii sistemice anterioare (interval 0 până la 9) și 28,8% au primit 3 sau mai multe terapii sistemice anterioare. Niciun pacient nu a fost tratat anterior cu un inhibitor selectiv al RET. Cele mai frecvente tipuri de cancer au fost pancreatic (25%), de colon (25%) și glandă salivară (7,7%). Cei mai comuni parteneri de fuziune au fost NCOA4 (34,6%), CCDC6 (17,3%) și KIF5B (11,5%). Rezultatele privind eficacitatea pentru tumorile solide cu fuziune RET, altele decât NSCLC și cancerul tiroidian, sunt rezumate în Tabelul 12 și Tabelul 13.

Tabelul 12 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru obținerea eficacității Evaluarea IRC
N	52
Răspuns obiectiv (RC+RP)	
% (ÎÎ 95%)	44,2 (30,5, 58,7)
Răspuns complet n (%)	3 (5,8)
Răspuns parțial_n (%)	20 (38,5)
Durata răspunsului (luni)*	
Mediana (ÎÎ 95%)	37,19 (13,3, NE)
Rata (%) duratei răspunsului	
≥ 6 luni (ÎÎ 95%)	84,7 (59,5, 94,8)
≥ 12 luni (ÎÎ 95%)	79 (53,1, 91,6)

* Durata mediană a urmăririi a fost de 28,55 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 11,2, 40,9)

NE = nu poate fi estimată

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023

Tabelul 13 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului în funcție de tipul tumorii

Tipul tumourii	Pacienți (N = 52)	RRO (evaluare IRC)		DOR Interval (luni)
		n (%)	ÎÎ 95%	
Pancreatic	13	7 (53,8)	25,1, 80,8	2,50, 52,14
Colorectal	13	4 (30,8)	9,1, 61,4	1,84+, 13,31
Salivar	4	2 (50,0)	6,8, 93,2	5,72, 37,19
Colangiocarcinom	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	14,82

De tip primar, necunoscut	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	9,23
Sarcom	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	31,44+
Sân	2	PR, CR	NA	2,30+, 17,28
Xantogranulom	2	NE, NE ^a	NA	NA
Carcinom cutanat	2	NE, PR	NA	14,82+
Carcinoid	1	PR	NA	40,94+
Ovarian	1	PR	NA	28,55+
Carcinosarcom pulmonar	1	NE	NA	NA
Neuroendocrin rectal	1	NE	NA	NA
Intestin subțire	1	CR	NA	24,54
Neuroendocrin	1	PR	NA	3,54+
Cancer pulmonar cu celule mici	1	SD	NA	NA

+ denotă un răspuns continuu.

^a un pacient cu xantogranulom a avut o boală care nu a putut fi evaluată de IRC din cauza faptului că pielea este singurul loc al bolii. Pe baza evaluării investigatorului, acest pacient a avut RC.

Î = interval de încredere, RC = răspuns complet, DR = durata răspunsului, NA = nu se aplică, NE = neevaluabil, RRG = rata de răspuns obiectiv, RP = răspuns parțial, DS = boală stabilă.

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023

Datorită rarității cancerului cu fuziune RET, studiile au fost efectuate pe mai multe tipuri de tumori, cu un număr limitat de pacienți în unele tipuri de tumori, cauzând incertitudine în estimarea RRG pe tip de tumoră. RRG în populația totală poate să nu reflecte răspunsul așteptat într-un anumit tip de tumoră.

Copii și adolescenți

Începând cu 13 ianuarie 2023, 10 pacienți cu cancer tiroidian de fuziune RET pozitiv cu vârsta cuprinsă între 12 și 21 ani au fost tratați în LIBRETTO 121, un studiu de fază 1/2 în curs de desfășurare la copii și adolescenți cu o tumoră SNC solidă sau primară avansată care prezintă o modificare activă a RET. Dintre acești 10 pacienți, 8 pacienți aveau vârsta sub 18 ani. Dintre cei 10 pacienți, 4 au fost tratați anterior numai cu iod radioactiv, 2 au primit anterior terapie sistemică care nu a inclus iod radioactiv și 4 nu au fost tratați anterior cu nicio terapie sistemică. Pentru toți cei 10 pacienți, conform IRC, rata de răspuns obiectiv a fost de 60,0% (Î 95%: 26,2; 87,8). 3 pacienți au confirmat răspunsul complet, în timp ce 3 pacienți au confirmat răspunsul parțial.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu selpercatinib la pacienții cu vârsta de 6 luni sau mai mică, cu tumori solide (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu selpercatinib în una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu tumori solide recidivante/ refractare, inclusiv tumori solide cu fuziunea genei RET, cancer tiroidian medular cu mutații RET și alte tumori cu alterare/activare RET (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană

pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica selpercatinibului a fost evaluată la pacienți cu tumori solide avansate local sau metastazate cărora li s-au administrat doze de 160 mg de două ori pe zi, în absența unor indicații contrare. Valorile ASC și $C_{\max}$ ale selpercatinib la starea de echilibru au crescut într-o manieră liniară spre supra proporțională cu doza administrată, la doze cuprinse între 20 mg o dată pe zi și 240 mg de două ori pe zi.

Starea de echilibru a fost atinsă la aproximativ 7 zile și rata mediană de acumulare după administrarea a 160 mg de două ori pe zi a fost de 3,4 ori. Valoarea medie a $C_{\max}$ de selpercatinib la starea de echilibru [coeficient de variație (CV%)] a fost de 2980 (53%) ng/ml și $ASC_{0-24ore}$ a fost de 51600 (58%) ng*oră/ml.

Studiile *in vivo* indică faptul că selpercatinib este un inhibitor ușor al gp- P.

Studiile *in vitro* indică faptul că selpercatinib nu inhibă, nici nu induce activitatea CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6 la concentrații relevante clinic.

Studiile *in vitro* indică faptul că selpercatinib este un inhibitor al MATE1 și BCRP, dar nu și al OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP și MATE2-K la concentrații relevante clinic. Selpercatinib poate crește concentrațiile plasmatice ale creatininei, reducând secreția tubulară renală de creatinină prin inhibiția MATE1.

Formele farmaceutice capsule și comprimate filmate de selpercatinib sunt bioechivalente.

Absorbție

După administrarea unei doze orale de 160 mg, Retsevmo a fost absorbit rapid, $T_{\max}$ fiind de aproximativ 2 ore. Media geometrică a biodisponibilității absolute după administrarea pe cale orală a fost de 73,2% (interval: 60,2-81,5%).

Efectul alimentelor

Comparativ cu valorile ASC și $C_{\max}$ pentru selpercatinib administrat în condiții de repaus alimentar, valoarea ASC a selpercatinibului a crescut cu 9% și $C_{\max}$ a scăzut cu 14% după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 160 mg cu o masă bogată în grăsimi, la subiecți sănătoși. Aceste modificări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic. Prin urmare, selpercatinib poate fi administrat împreună cu sau fără alimente.

Distribuție

Volumul mediu (CV%) de distribuție (V_{se}/F) al selpercatinibului, estimat pe baza analizei farmacocinetice populaționale, este de 203,1 (69%) L după administrarea acestuia pe cale orală la pacienți adulți. Selpercatinib se leagă în proporție de 96% de proteinele plasmatice umane *in vitro* și legarea este independentă de concentrație. Raportul dintre concentrația sanguină și cea plasmatică este de 0,7.

Metabolizare

Selpercatinib este metabolizat predominant pe calea CYP3A4. După administrarea pe cale orală a unei singure doze de selpercatinib de 160 mg, marcate radioactiv cu [^{14}C], la subiecți sănătoși, selpercatinib nemodificat s-a regăsit în proporție de 86% în componentele radioactive măsurate din plasmă.

Eliminare

După administrarea pe cale orală la pacienți adulți, clearance-ul (CL/F) mediu (CV%) al selpercatinibului este de 5,5 (45%) l/oră și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de

26,5 ore. După administrarea pe cale orală a unei singure doze de selpercatinib de 160 mg, marcate radioactiv cu [¹⁴C], la subiecți sănătoși, 69% (14% în formă nemodificată) din doza radiomarcată administrată a fost recuperată din materiile fecale și 24% (11,5% în formă nemodificată) a fost recuperată din urină.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta, sexul și greutatea corporală

Vârsta (interval: 12 până la 92 de ani) sau sexul subiecților nu a avut niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii Retsevmo. Pacienții cu o greutate corporală < 50 kg trebuie să înceapă tratamentul cu Retsevmo cu o doză de 120 mg de două ori pe zi, în timp ce pacienții cu greutatea corporală ≥ 50 kg vor începe tratamentul cu Retsevmo la o doză de 160 mg de două ori pe zi.

Insuficiența hepatică

Valoarea ASC_{0-∞} pentru selpercatinib a crescut cu 7% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și cu 32% la subiecții cu insuficiență hepatică moderată conform clasificării Child-Pugh. Astfel, expunerea la selpercatinib (ASC) în cazul subiecților cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (clasele Child-Pugh A și B) este comparabilă cu expunerea observată la subiecții sănătoși în contextul administrării unei doze de 160 mg.

Valoarea ASC_{0-∞} pentru selpercatinib a crescut cu 77% la subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Datele clinice privind siguranța selpercatinib la pacienți cu insuficiență hepatică severă sunt limitate. Prin urmare, se recomandă modificarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

În cadrul unui studiu de farmacologie clinică cu selpercatinib administrat în doză unică de 160 mg, expunerea (ASC) nu s-a modificat la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Pacienții cu boală renală în stadiu terminal (eGFR <15 ml/min) și cei care efectuează ședințe de dializă nu au fost studiați.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor de farmacocinetică limitate, C_{max} și ASC au fost similare la pacienții adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani, și adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pentru caracterizarea toxicității au fost derulate studii cu doze repetate administrate la șobolani tineri și adolescenți/adulți și porci miniaturali adolescenți/adulți. Organele țintă ale toxicității atât la șobolani, cât și la porcii miniaturali, au fost sistemul hematopoietic, țesuturile limfoide, limba, pancreasul, tractul gastrointestinal, cartilajul de creștere diafizo-epifizar și țesuturile organelor de reproducere masculine. În general, toxicitățile de la nivelul acestor organe au fost reversibile; excepțiile au fost toxicitatea testiculară la animalele tinere și adolescente/adulte și modificările cartilajului de creștere la șobolani tineri. Fenomene de toxicitate reversibilă au fost observate la nivelul ovarelor și tractului gastrointestinal doar la porcii miniaturali. La administrarea de doze mari, toxicitatea gastrointestinală s-a corelat cu morbidități, la expuneri în general mai scăzute decât cele determinate la om prin administrarea dozei recomandate. Într-un studiu efectuat la porci miniaturali, femelele au prezentat o ușoară creștere reversibilă a intervalului QTc, de aproximativ 12% comparativ cu grupul de control și de 7% comparativ cu valorile anterioare administrării dozei. Organele țintă ale toxicității observate doar la șobolani au fost incisivii, ficatul, vaginul, plămânii, glandele Brunner și mineralizarea mai multor țesuturi asociată cu hiperfosfatemie. Aceste toxicități înregistrate la șobolani exclusiv la nivelul acestor organe au fost reversibile.

Toxicitate juvenilă

Expunerea la selpercatinib de aproximativ 0,5-2 ori mai mare decât expunerea la oamenii adulți a provocat mortalitate la șobolani cu vârsta mai mică de 21 de zile. O expunere comparabilă a fost bine tolerată la șobolani cu vârsta de 21 de zile și mai mult.

Șobolanii tineri și adolescenți/adulți și purcelușii adolescenți/adulți cu cartilaje de creștere deschise cărora li s-a administrat selpercatinib au prezentat modificări microscopice de hipertrofie, hiperplazie și displazie a cartilajului de creștere (fizic). La șobolanii tineri, displazia de la cartilagiile de creștere a fost ireversibilă și asociată cu scăderea lungimii femurului și reduceri ale densității minerale osoase. Au fost observate modificări ale scheletului la o expunere echivalentă cu cea observată la pacienții adulți care au luat doza recomandată de 160 mg BID.

Șobolanii masculi tineri cărora li s-a administrat selpercatinib și au atins vârsta reproductivă după încetarea administrării, au prezentat performanțe de reproducere scăzute atunci când s-au împerecheat cu femele de șobolan netratate. Scăderea indicilor de fertilitate și copulație, creșterea pierderilor pre și post-implantare și scăderea numărului de embrioni viabili au fost observate la o expunere de aproximativ 3,4 ori mai mare decât expunerea eficace la adulți.

Genotoxicitate

Selpercatinib nu este genotoxic la administrarea în doze terapeutice. În cadrul unui test micronucleic *in vivo* efectuat la șobolani, selpercatinib a generat rezultate pozitive la concentrații de >7 ori mai mari decât C_{max} obținută cu doza de 160 mg administrată la om de două ori pe zi. În cadrul unui test micronucleic *in vitro* pe limfocite umane din sângele periferic, s-a observat un răspuns echivoc la o concentrație de aproximativ 485 de ori mai mare decât C_{max} cu doza administrată la om.

Mutageneză

Selpercatinib nu a cauzat mutații în cadrul unui test de mutagenitate pe bacterii.

Carcinogeneză

Nu au fost efectuate studii pe termen lung pentru evaluarea potențialului carcinogen al selpercatinibului.

Embriotoxicitate / teratogenitate

Pe baza datelor din studiile privind efectele asupra funcției de reproducere la animale și pe baza mecanismului său de acțiune, selpercatinib poate avea efecte nocive asupra fătului atunci când este administrat la femeile gravide. Administrarea selpercatinib la femele de șobolan gestante în perioada de organogeneză, la expuneri maternale aproximativ egale cu cele observate cu doza recomandată la om de 160 mg de două ori pe zi, a avut efecte letale asupra embrionilor și s-a soldat cu malformații congenitale.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Rezultatele studiilor efectuate pe șobolani și porci miniaturali sugerează faptul că selpercatinib ar putea afecta fertilitatea la masculi și femele.

Într-un studiu privind efectele asupra fertilității la șobolani masculi au fost observate fenomene dependente de doză de depleție a celulelor germinale și retenție a spermatidelor la niveluri subclinice ale expunerii bazate pe ASC (0,2 ori expunerea clinică cu doza recomandată la om). Aceste efecte s-au corelat cu scăderea greutateii organelor, scăderea motilității spermatozoizilor și cu o creștere a numărului de spermatozoizi anormali, la niveluri de expunere bazate pe ASC de aproximativ două ori mai mari decât expunerea clinică cu doza recomandată la om. Modificările microscopice observate în studiile privind efectele asupra fertilității la șobolanii masculi au fost concordante cu efectele din studiile cu doze repetate administrate la șobolani și porci miniaturali, în cadrul cărora degenerescența testiculară ireversibilă și dependentă de doză s-a corelat cu reducerea numărului de spermatozoizi din lumenul epididimal la niveluri subclinice ale expunerii bazate pe ASC (0,1 până la 0,4 ori expunerea clinică cu doza recomandată la om).

Într-un studiu asupra fertilității și dezvoltării embrionare timpurii efectuat pe femele de șobolan au fost observate o reducere a numărului de cicluri estrale, precum și efecte embrioletale, la niveluri de expunere bazate pe ASC aproximativ egale cu expunerea clinică cu doza recomandată la om. În studii de evaluare a toxicității după doze repetate administrate la șobolani au fost observate mucificarea vaginală reversibilă cu cornificarea sporadică a celulelor și modificarea ciclurilor estrale la niveluri de expunere bazate pe ASC relevante din punct de vedere clinic. La porcii miniaturali au fost observate scăderi ale numărului de corpi luteali și/sau chisturi luteinice la niveluri subclinice ale expunerii bazate pe ASC (0,07 până la 0,3 ori expunerea clinică cu doza recomandată la om).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Învelișul capsulei

Retsevmo 40 mg capsule

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid de fer (E172)

Retsevmo 80 mg capsule

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Albastru strălucitor FCF (E133)

Compoziția cernelii negre de inscripționare

Shellac
Etanol (96%),
Alcool izopropilic
Butanol
Propilenglicol
Apă distilată
Soluție de amoniac, concentrată
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fer

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din plastic

Fiecare ambalaj conține 1 flacon din PEÎD cu un capac din plastic cu filet.

Retsevmo 40 mg capsule

Retsevmo 40 mg capsule este furnizat în flacon din PEÎD cu 60 de capsule.

Retsevmo 80 mg capsule

Retsevmo 80 mg capsule este furnizat în flacon din PEÎD cu 60 de capsule sau în flacon din PEÎD cu 120 de capsule.

Cutii cu blistere

Retsevmo 40 mg capsule

Cutii cu 14, 42, 56, sau 168 capsule în blistere de tip card din PCTFE/PVC sigilate cu folie de aluminiu.

Retsevmo 80 mg capsule

Cutii cu 14, 28, 56, sau 112 capsule în blistere de tip card din PCTFE/PVC sigilate cu folie de aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 februarie 2021

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 ianuarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Retsevmo 40 mg comprimate filmate
Retsevmo 80 mg comprimate filmate
Retsevmo 120 mg comprimate filmate
Retsevmo 160 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Retsevmo 40 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține selpercatinib 40 mg.

Retsevmo 80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține selpercatinib 80 mg.

Retsevmo 120 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține selpercatinib 120 mg.

Retsevmo 160 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține selpercatinib 160 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Retsevmo 40 mg comprimate filmate

Comprimat rotund de culoare gri deschis, marcat pe o față cu "5340" și cu "Ret 40" pe cealaltă față. Diametrul comprimatului este de aproximativ 6 mm.

Retsevmo 80 mg comprimate filmate

Comprimat rotund de culoare roșu-mov închis, marcat pe o față cu "6082" și cu "Ret 80" pe cealaltă față. Diametrul comprimatului este de aproximativ 7,3 mm.

Retsevmo 120 mg comprimate filmate

Comprimat rotund de culoare mov deschis, marcat pe o față cu "6120" și cu "Ret 120" pe cealaltă față. Diametrul comprimatului este de aproximativ 8,75 mm.

Retsevmo 160 mg comprimate filmate

Comprimat rotund de culoare roz deschis, marcat pe o față cu "5562" și cu "Ret 160" pe cealaltă față. Diametrul comprimatului este de aproximativ 9,75 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Retsevmo în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților cu:

- cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer (NSCLC) în stadiu avansat, cu fuziunea genei RET, netratat anterior cu un inhibitor RET
- tumori solide în stadiu avansat, cu fuziunea genei RET, atunci când opțiunile de tratament care nu vizează RET oferă beneficii clinice limitate sau au fost epuizate (vezi pct. 4.4 și 5.1)

Retsevmo în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu:

- cancer tiroidian avansat, care prezintă fuziunea genei RET și este refractar la iod radioactiv (dacă iodul radioactiv este adecvat)
- cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații RET

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Retsevmo trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Testul de determinare a statusului RET

Prezența unei mutații (CTM) sau a unei fuziuni a genei *RET* (toate celelalte tipuri de tumori) trebuie confirmată printr-un test validat înainte de inițierea tratamentului cu Retsevmo.

Doze

Doza recomandată de Retsevmo în funcție de greutatea corporală este:

- mai puțin de 50 kg: 120 mg de două ori pe zi.
- 50 kg sau peste: 160 mg de două ori pe zi.

Dacă pacientul are vărsături după administrarea dozei sau uită să ia o doză, trebuie instruit să administreze următoarea doză la ora programată; nu trebuie luată o doză suplimentară.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Doza curentă de selpercatinib trebuie redusă cu 50% în cazul administrării concomitente cu un inhibitor puternic al CYP3A. Dacă se întrerupe tratamentul cu inhibitorul CYP3A, doza de selpercatinib trebuie crescută (după un interval echivalent cu 3-5 timpi de înjumătățire plasmatică a inhibitorului) până la doza utilizată înainte de începerea administrării inhibitorului.

Ajustarea dozelor

Gestionarea anumitor reacții adverse poate impune întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor. Modificările dozei de Retsevmu sunt prezentate rezumativ în tabelul 1 și în tabelul 2.

Tabelul 2 Reduceri ale dozelor recomandate de Retsevmu în caz de apariție a reacțiilor adverse, în funcție de greutatea corporală

Modificarea dozei	Adulți și adolescenți cu greutatea corporală ≥ 50 kg	Adulți și adolescenți cu greutatea corporală < 50 kg
Doza inițială	160 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	120 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
Prima reducere a dozei	120 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	80 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
A doua reducere a dozei	80 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	40 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
A treia reducere a dozei	40 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	Nu se aplică

Tabelul 2 Reducerile recomandate ale dozelor în cazul apariției reacțiilor adverse

Reacție adversă asociată cu administrarea medicamentului		Modificarea dozei
Creșterea valorilor ALT sau AST	Gradul 3 sau 4 de severitate	- Se va întrerupe administrarea dozelor până la remiterea toxicității cu revenirea la valorile inițiale (vezi pct. 4.4 și 4.8). Se va relua tratamentul la o doză redusă cu două trepte. - Dacă, după cel puțin 2 săptămâni, tratamentul cu selpercatinib este tolerat fără reapariția creșterilor ALT sau AST, se va crește doza cu 1 treaptă. - Dacă selpercatinib este tolerat fără recurențe timp de minimum 4 săptămâni, se va crește doza până la nivelul anterior creșterii AST sau ALT de gradul 3 sau 4. - În caz de recurență a creșterilor AST sau ALT de gradul 3 sau 4 în pofida modificărilor dozei, se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.
Hipersensibilitate	Toate gradele de severitate	- Se va întrerupe administrarea dozelor până la remiterea toxicității și se va iniția tratamentul pe bază de corticosteroizi în doză de 1 mg/kg (vezi pct. 4.4 și 4.8). Se va relua tratamentul cu selpercatinib la o doză de 40 mg de două ori pe zi pe fondul continuării corticoterapiei. În caz de reapariție a hipersensibilității, se va întrerupe tratamentul cu selpercatinib. - Dacă după minimum 7 zile, tratamentul cu selpercatinib este tolerat fără reapariția hipersensibilității, se va crește gradual doza de selpercatinib cu câte 1 treaptă săptămânal, până la doza administrată anterior instalării hipersensibilității. Dacă tratamentul cu selpercatinib în doza finală a fost tolerat minimum 7 zile, se va începe apoi reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi până la întreruperea corticoterapiei.
Prelungirea intervalului QT	Gradul 3 de severitate	- Pentru valori ale intervalului QTcF >500 ms, se va întrerupe administrarea dozelor până când QTcF scade sub 470 ms sau revine la valorile inițiale (vezi pct. 4.4). - Se va relua tratamentul cu selpercatinib la doza imediat inferioară.

	Gradul 4 de severitate	• Dacă prelungirea intervalului QT nu poate fi controlată după două reduceri ale dozei sau dacă pacientul prezintă semne sau simptome de aritmie gravă, se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.
Hipertensiune arterială	Gradul 3 de severitate	• Tensiunea arterială a pacientului trebuie controlată înainte de începerea tratamentului. • Tratamentul cu selpercatinib va fi sistat temporar în caz de hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical, până când aceasta este controlată prin tratament antihipertensiv. Administrarea va fi reluată la doza imediat inferioară, dacă este indicat clinic (vezi pct. 4.4 și 4.8).
	Gradul 4 de severitate	• În caz de hipertensiune arterială semnificativă medical care nu poate fi controlată, se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.
Evenimente hemoragice	Gradul 3 de severitate	• Tratamentul cu selpercatinib se va întrerupe până la revenirea la situația inițială. Administrarea va fi reluată cu o doză redusă. - Dacă evenimentele de gradul 3 reapar, în pofida modificării dozei, se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.
	Gradul 4 de severitate	• Se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.
Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită	Gradul 2 de severitate	• Tratamentul cu selpercatinib se va întrerupe până la remisiune. • Administrarea va fi reluată cu o doză redusă. • Tratamentul cu selpercatinib se va opri definitiv pentru ILD/pneumonită recurentă
	Gradul 3 sau 4 de severitate	• Tratamentul cu selpercatinib se va opri definitiv.
Alte reacții adverse	Gradul 3 sau 4 de severitate	• Tratamentul cu selpercatinib se va întrerupe până la revenirea la situația inițială. Administrarea va fi reluată cu o doză redusă. • Dacă evenimentele de gradul 4 reapar, în pofida modificării dozei, se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

În general, nu au fost observate diferențe între pacienții cu vârstă ≥ 65 ani și pacienții mai tineri din punct de vedere al incidenței evenimentelor adverse apărute pe durata tratamentului sau al eficacității tratamentului cu selpercatinib. Datele disponibile de la pacienți cu vârstă ≥ 75 ani sunt limitate.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu există date provenite de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau de la pacienții care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Este important ca pacienții cu insuficiență hepatică să fie atent monitorizați. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu forme ușoare (scor Child-Pugh clasa A) sau moderate (scor Child-Pugh clasa B) de insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh clasa C) trebuie tratați cu doza de 80 mg de selpercatinib de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Retsevmo nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani.

Nu sunt disponibile date de la copii sau adolescenți cu tumori care prezintă fuziunea genei *RET*, cu excepția cancerului tiroidian cu fuziunea genei *RET* pozitivă.

Retsevmo este destinat utilizării în tratamentul pacienților care prezintă CTM cu mutație *RET* și cancer tiroidian cu fuziunea genei *RET*, cu vârste începând de la 12 ani (vezi pct. 5.1). În CTM pozitiv pentru mutația *RET* și în cancer tiroidian cu fuziunea genei *RET*, există foarte puține date disponibile de la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Pacienții trebuie tratați cu doze stabilite în funcție de greutatea corporală (vezi pct. 4.2). Pe baza rezultatelor unui studiu preclinic (vezi pct. 5.3), cartilagiile de creștere deschise la pacienții adolescenți trebuie monitorizate. Întreruperea administrării dozelor sau oprirea tratamentului trebuie luate în considerare pe baza severității oricăror anomalii ale cartilagiilor de creștere și a unei evaluări individuale risc-beneficiu.

Mod de administrare

Retsevmo este indicat pentru administrare pe cale orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, pentru a asigura un efect constant (pacienții nu trebuie să mestecă, zdrobească sau să rupă comprimatele înainte de înghițire) și pot fi administrate împreună cu sau fără alimente. În caz de dificultăți la înghițirea comprimatelor mai mari întregi, pacienții pot lua în considerare administrarea mai multor comprimate cu concentrație mai mică pentru a obține doza necesară.

Pacienții trebuie să administreze dozele la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Retsevmo trebuie administrat în timpul unei mese dacă este utilizat concomitent cu un inhibitor de pompă de protoni (vezi pct. 4.5).

Retsevmo trebuie administrat cu 2 ore înainte sau cu 10 ore după administrarea unui antagonist al receptorilor H_2 (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitatea pe tipuri de tumori

Beneficiul selpercatinib a fost stabilit în studii cu un singur braț, care au cuprins un eșantion relativ mic de pacienți ale căror tumori prezintă fuziuni ale genei *RET*. Efectele favorabile ale selpercatinib au fost demonstrate pe baza ratei de răspuns obiectiv și a duratei de răspuns, la un număr limitat de tipuri de tumori. Efectul poate fi diferit cantitativ în funcție de tipul tumorii, precum și de modificările genomice concomitente (vezi pct. 5.1). Din aceste motive, selpercatinib trebuie utilizat numai dacă nu

există opțiuni de tratament pentru care a fost stabilit beneficiul clinic sau dacă aceste opțiuni de tratament au fost epuizate (adică nu există opțiuni terapeutice satisfăcătoare).

Boala pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită

La pacienții cărora li se administrează selpercatinib au fost raportate cazuri severe, care pun viața în pericol sau letale de BPI/pneumonită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie atent monitorizați pentru simptome pulmonare care indică BPI/pneumonită. Tratamentul cu selpercatinib trebuie întrerupt și pacienții trebuie prompt investigați pentru BPI dacă prezintă simptome respiratorii acute sau agravate care pot indica BPI (de exemplu, dispnee, tuse și febră) și tratați așa cum este adecvat din punct de vedere medical. Pe baza severității BPI/pneumonitei, administrarea dozei de selpercatinib trebuie întreruptă, doza trebuie redusă sau trebuie oprită definitiv administrarea (vezi pct. 4.2).

Creșterea valorilor alanin aminotransferazei (ALT)/aspartat aminotransferazei (AST)

La pacienții tratați cu selpercatinib au fost raportate creșteri de gradul ≥ 3 ale valorilor ALT și creșteri de gradul ≥ 3 ale AST (vezi pct. 4.8). Valorile ALT și AST trebuie monitorizate înainte de începerea terapiei cu selpercatinib, la intervale de 2 săptămâni pe parcursul primelor 3 luni de tratament, lunar în următoarele 3 luni de tratament și în alte situații, după cum este indicat clinic. În funcție de nivelul creșterii valorilor ALT sau AST, poate fi necesară modificarea dozei de selpercatinib (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială

La pacienții tratați cu selpercatinib au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială a pacienților trebuie controlată înainte de a începe tratamentul cu selpercatinib, trebuie monitorizată pe durata tratamentului și gestionată după cum este necesar prin terapie antihipertensivă standard. În funcție de gradul de creștere al tensiunii arteriale, poate fi necesară modificarea dozei de selpercatinib (vezi pct. 4.2). În caz de hipertensiune arterială semnificativă medical și care nu poate fi controlată prin tratament antihipertensiv, se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.

Prelungirea intervalului QT

La pacienții tratați cu selpercatinib au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT (vezi pct. 5.1). Selpercatinib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni precum sindrom congenital de prelungire a intervalului QT sau sindrom QT lung dobândit sau alte afecțiuni clinice care predispun la apariția aritmiilor.

Pacienții trebuie să prezinte valori ale intervalului QTcF ≤ 470 ms și concentrații serice de electroliți în intervalul valorilor normale înainte de începerea tratamentului cu selpercatinib. Electrocardiogramele și concentrațiile serice de electroliți trebuie monitorizate la toți pacienții după 1 săptămână de tratament cu selpercatinib, cel puțin lunar în primele 6 luni și în alte situații, după cum este indicat clinic, ajustând frecvența monitorizării în funcție de factori de risc precum diareea, vărsăturile și/sau greața. Hipopotasemia, hipomagneziemia și hipocalcemia trebuie corectate înainte de a se iniția tratamentul cu selpercatinib și pe parcursul tratamentului. În cazul pacienților care necesită tratament concomitent cu medicamente cunoscute a avea efect de prelungire a intervalului QT, este necesară monitorizarea mai frecventă a intervalului QT cu ajutorul ECG.

Poate fi necesară întreruperea administrării sau modificarea dozelor de selpercatinib (vezi pct. 4.2).

Hipotiroidism

Hipotiroidismul a fost raportat la pacienții cărora li s-a administrat selpercatinib (vezi pct. 4.8). Se recomandă efectuarea testelor de evaluare a funcției tiroidiene înainte de administrarea tratamentului la toți pacienții. Pacienții cu hipotiroidism preexistent trebuie tratați conform protocoalelor terapeutice în vigoare, înainte de începerea tratamentului cu selpercatinib. Toți pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru semne și simptome de disfuncție tiroidiană în timpul tratamentului cu selpercatinib. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată periodic pe tot parcursul tratamentului cu selpercatinib. Pacienții care dezvoltă disfuncție tiroidiană trebuie tratați conform protocoalelor terapeutice în

vigoare, totuși, pacienții ar putea avea un răspuns insuficient la înlocuirea cu levotiroxină (T4), deoarece selpercatinib poate inhiba conversia levotiroxinei în triiodotironină (T3) și poate fi necesară suplimentarea cu liotironină (vezi pct. 4.5).

Inductorii puternici ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată din cauza riscului de diminuare a eficacității selpercatinib (vezi pct. 4.5).

Femeile cu potențial fertil/contracepția la femei și bărbați

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului și timp de încă cel puțin o săptămână de la administrarea ultimei doze de selpercatinib. Bărbații ale căror partenere au potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de încă cel puțin 1 săptămână de la administrarea ultimei doze de selpercatinib (vezi pct. 4.6).

Fertilitatea

Pe baza datelor non-clinice privind siguranța, fertilitatea masculină și fertilitatea feminină pot fi compromise de tratamentul cu Retsevmo (vezi pct. 4.6 și 5.3). Înainte de a începe tratamentul, atât femeile, cât și bărbații trebuie să solicite consiliere cu privire la metodele de preservare a fertilității.

Hipersensibilitate

La pacienții tratați cu selpercatinib au fost raportate cazuri de hipersensibilitate, mare parte a cazurilor fiind observate la pacienți cu NSCLC tratați anterior cu imunoterapie anti-PD-1/ PD-L1 (vezi pct. 4.8). Semnele și simptomele de hipersensibilitate au inclus febra, erupțiile cutanate tranzitorii și artralgiile sau mialgiile cu scăderea concomitentă a numărului de trombocite sau creșterea valorilor aminotransferazelor.

Dacă apar reacții de hipersensibilitate, întrerupeți tratamentul cu selpercatinib și începeți corticoterapia. În funcție de gradul severității reacțiilor de hipersensibilitate, poate fi necesară modificarea dozei de selpercatinib (vezi pct. 4.2). Corticoterapia trebuie continuată până când se ajunge la doza țintă de selpercatinib, apoi trebuie întreruptă treptat. În caz de reapariție a hipersensibilității, se va opri definitiv tratamentul cu selpercatinib.

Hemoragii

La pacienții care primeau tratament cu selpercatinib au fost raportate evenimente hemoragice grave, inclusiv cu evoluție letală (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu hemoragii care pun în pericol viața sau hemoragii severe recurente, tratamentul cu selpercatinib trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.2).

Sindromul de liză tumorală (TLS)

Au fost observate cazuri de TLS la pacienții tratați cu selpercatinib. Factorii de risc pentru TLS includ sarcina tumorală mare, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și urină acidă. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și tratați conform indicațiilor clinice și trebuie luată în considerare o profilaxie adecvată, inclusiv hidratarea.

Epifizioliză a capului femural la copii și adolescenți

Epifizioliza capului femural a fost raportată la copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani) tratați cu selpercatinib (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome sugestive de epifizioliză a capului femural și tratați adecvat medical și chirurgical.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii selpercatinibului

Selpercatinib este metabolizat pe calea CYP3A4. Prin urmare, medicamentele care pot influența activitatea enzimei CYP3A4 pot modifica farmacocinetica selpercatinibului.

In vitro, selpercatinib este un substrat pentru glicoproteina P (gp-P) și pentru proteina de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP), însă acești transportori nu par să limiteze absorbția orală a selpercatinibului, întrucât biodisponibilitatea medicamentului administrat pe cale orală este de 73% și expunerea acestuia a fost crescută minimal prin administrarea concomitentă a inhibitorului gp-P, rifampicina (creștere de aproximativ 6,5% și 19% a valorii ASC_{0-24} și, respectiv, a C_{max} pentru selpercatinib).

Agenți terapeutici care pot crește concentrațiile plasmatice de selpercatinib

Administrarea unei singure doze de selpercatinib de 160 mg concomitent cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, a crescut C_{max} și ASC ale selpercatinibului cu 30% și, respectiv, 130%, comparativ cu administrarea selpercatinib separat. Dacă este necesar tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A și/sau ai gp-P, inclusiv, dar nu numai, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol și nefazodonă, doza de selpercatinib trebuie redusă (vezi pct. 4.2).

Agenți terapeutici care pot scădea concentrațiile plasmatice de selpercatinib

Administrarea selpercatinib în asociere cu rifampicina, un inductor puternic al activității CYP3A4, a determinat scăderea valorilor ASC și C_{max} pentru selpercatinib cu aproximativ 87% și, respectiv, 70%, comparativ cu administrarea selpercatinib în monoterapie, prin urmare utilizarea acestuia concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4, precum, dar nu exclusiv, carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina, rifabutina, rifampicina și sunătoare (*Hypericum perforatum*), trebuie evitată.

Efectele selpercatinibului asupra farmacocineticii altor medicamente (creșterea concentrației plasmatice)

Substraturi sensibile ale CYP2C8

Selpercatinib a crescut valorile C_{max} și ASC ale repaglinidei (un substrat al CYP2C8) cu aproximativ 91% și, respectiv, 188%. Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitent cu substraturi sensibile ale CYP2C8 (de exemplu, odiaquină, cerivastatină, enzalutamidă, paclitaxel, repaglinidă, torasemidă, sorafenib, rosiglitazonă, buprenorfină, selexipag, dasabuvir și montelukast).

Substraturi sensibile ale CYP3A4

Selpercatinib a crescut valorile C_{max} și ASC ale midazolamului (un substrat pentru CYP3A4) cu aproximativ 39% și, respectiv, 54%. Din acest motiv, utilizarea simultan cu substraturi sensibile ale CYP3A4 (de exemplu, alfentanil, avanafil, buspironă, conivaptan, darifenacin, darunavir, ebastină, lomitapidă, lovastatină, midazolam, naloxegol, nisoldipină, saquinavir, simvastatină, tipranavir, triazolam, vardenafil) trebuie evitată.

Administrarea în asociere cu medicamente care modifică pH-ul gastric

Solubilitatea selpercatinib este dependentă de pH, aceasta scăzând la creșterea nivelurilor pH-ului. Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica selpercatinibului în contextul administrării concomitente de doze zilnice multiple de ranitidină (antagonist al receptorilor H_2) la interval de 2 ore după administrarea dozei de selpercatinib.

Administrarea concomitentă cu medicamente din clasa inhibitorilor de pompă de protoni

Administrarea concomitentă cu doze zilnice multiple de omeprazol (un inhibitor de pompă de protoni) a scăzut ASC_{0-INF} și C_{max} pentru selpercatinib atunci când acesta din urmă a fost administrat în condiții de repaus alimentar. Administrarea în asociere cu doze zilnice multiple de omeprazol nu a modificat semnificativ valorile ASC_{0-INF} și C_{max} pentru Retsevmo atunci când acesta a fost administrat împreună cu alimente.

Administrarea în asociere cu medicamente substrat pentru transportori

Selpercatinib este un inhibitor al transportorului renal polimedicament și de extruziune a toxinelor 1 (MATE1). Există posibilitatea apariției unor interacțiuni *in vivo* ale selpercatinibului cu substraturile MATE1 relevante clinic, cum este creatinina (vezi pct. 5.2).

Selpercatinib este un inhibitor *in vitro* al gp-P și BCRP. *In vivo*, selpercatinib a crescut C_{max} și ASC ale dabigatranului, un substrat P-gp, cu 43% și, respectiv, 38%. Prin urmare, se recomandă prudență la administrarea concomitentă cu un medicament substrat sensibil pentru gp-P (cum sunt fexofenadina, dabigatranul etexilat, colchicina, saxagliptinul) și în special cei cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină) (vezi pct. 5.2).

Medicamente care pot fi mai puțin eficiente atunci când sunt administrate în asociere cu selpercatinib

Selpercatinib poate inhiba D2 deiodinaza și, prin urmare, poate scădea conversia levotiroxinei (T4) în triiodotironină (T3). Prin urmare, pacienții pot avea un răspuns insuficient la înlocuirea cu levotiroxină și poate fi necesară suplimentarea cu liotironină (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/contracepția la femei și bărbați

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului și timp de încă cel puțin o săptămână după administrarea ultimei doze de selpercatinib. Bărbații ale căror partenere au potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de cel puțin încă o săptămână după administrarea ultimei doze de selpercatinib.

Sarcina

Nu sunt disponibile date provenite din utilizarea selpercatinib la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Retsevmo nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive. Acesta nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă selpercatinib se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugarii alăptați. Alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Retsevmo și timp de încă minimum o săptămână după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul selpercatinibului asupra fertilității la om. Pe baza datelor din studiile la animale, fertilitatea masculină și feminină pot fi compromise de tratamentul cu Retsevmo (vezi pct. 5.3). Înainte de a începe tratamentul, atât femeile, cât și bărbații trebuie să solicite consiliere cu privire la metodele de preservare a fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Retsevmo poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în eventualitatea în care au stări de oboseală sau amețeli pe durata tratamentului cu Retsevmo (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Frecvența integrată a RA raportate la pacienții tratați cu selpercatinib dintr-un studiu deschis, multicentric, de fază 1/2 de creștere a dozei (LIBRETTO-001) și din două studii comparative deschise, multicentrice, randomizate, de fază 3 (LIBRETTO-431 și LIBRETTO-531) sunt rezumate. Cele mai frecvente ($\geq 1,0\%$) reacții adverse grave asociate cu administrarea medicamentului (RA) sunt pneumonie (5,3%), hemoragie (2,4%), dureri abdominale (2,1%), scăderea sodiului seric (2,0%), diaree (1,5%), hipersensibilitate (1,4%), vărsături (1,3%), creșterea valorilor creatininei în sânge (1,3%), febră (1,3%), infecții ale tractului urinar (1,3%), creșterea valorilor alanin-aminotransferazei (ALT) (1,0%) și creșterea valorilor aspartat-aminotransferazei (AST) (1,0%).

Oprirea definitivă a administrării Retsevmo din cauza evenimentelor adverse survenite pe durata tratamentului, indiferent de cauza atribuită, a fost înregistrată la 8,8% dintre pacienți. Cele mai frecvente RA soldate cu oprirea definitivă a tratamentului (3 sau mai mulți pacienți) au fost creșterea valorilor ALT (0,7%), fatigabilitate (0,5%), creșterea valorilor AST (0,4%), creșterea valorii bilirubinei din sânge (0,3%), pneumonie (0,3%), trombocitopenie (0,3%), hemoragie (0,3%) și hipersensibilitate (0,3%).

Lista reacțiilor adverse induse de medicament, prezentată sub formă de tabel

Frecvența și severitatea RA raportate la pacienții tratați cu selpercatinib în studiile LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 și LIBRETTO-531 sunt prezentate în tabelul 3.

RA sunt enumerate mai jos ca termen preferat MedDRA, pe aparate, sisteme și organe și frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite pe baza convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Pentru studiul LIBRETTO-001 durata mediană a tratamentului cu selpercatinib a fost de 30,09 luni, pentru studiul LIBRETTO-431 a fost de 16,7 luni și pentru studiul LIBRETTO-531 a fost de 14,9 luni.

Tabelul 3 Reacțiile adverse induse de medicament la pacienți tratați cu selpercatinib (N=1188)

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Termeni preferați MedDRA	Frecvența în toate gradele de toxicitate	Frecvența în gradele de toxicitate ≥ 3
Infecții și infestări	Infecții ale tractului urinar ^a	Foarte frecvente	Frecvente
	Pneumonie ^b	Foarte frecvente	Frecvente

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Termeni preferați MedDRA		
		Frecvența în toate gradele de toxicitate	Frecvența în gradele de toxicitate ≥ 3
Tulburări ale sistemului imunitar ^c	Hipersensibilitate ^d	Frecvente	Frecvente
Tulburări endocrine	Hipotiroidism	Foarte frecvente	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit alimentar scăzut	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ^e	Foarte frecvente	Frecvente
	Amețeală ^f	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă ^g	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ^h	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Hemoragie ⁱ	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Boala pulmonară interstițială /pneumonită ^j	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Chilotorax	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree ^k	Foarte frecvente	Frecvente
	Xerostomie ^l	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere abdominală ^m	Foarte frecvente	Frecvente
	Constipație	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Greață	Foarte frecvente	Frecvente
	Vărsături ⁿ	Foarte frecvente	Frecvente
	Stomatită ^o	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Ascită chiloasă ^p	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie ^q	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Epifizioliză a capului femural ^r	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă ^s	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem ^t	Foarte frecvente	Frecvente
	Fatigabilitate ^u	Foarte frecvente	Frecvente
	Febră	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice ^u	Creșterea valorilor AST	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Creșterea valorilor ALT	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Scăderea calciului seric	Foarte frecvente	Frecvente
	Scăderea numărului de limfocite	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Scăderea numărului de leucocite	Foarte frecvente	Frecvente

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Termeni preferați MedDRA		
		Frecvența în toate gradele de toxicitate	Frecvența în gradele de toxicitate ≥ 3
	Scăderea valorilor albuminei	Foarte frecvente	Frecvente
	Creșterea creatininei	Foarte frecvente	Frecvente
	Scăderea sodiului	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Creșterea fosfatazei alcaline	Foarte frecvente	Frecvente
	Scăderea numărului de trombocite	Foarte frecvente	Frecvente
	Creșterea bilirubinei totale	Foarte frecvente	Frecvente
	Scăderea numărului de neutrofile	Foarte frecvente	Frecvente
	Scăderea hemoglobinei	Foarte frecvente	Frecvente
	Scăderea magneziului	Foarte frecvente	Frecvente
	Scăderea potasiului	Foarte frecvente	Frecvente

- ^a Infecții ale tractului urinar includ infecții ale tractului urinar, cistită, urosepsis, infecții ale tractului urinar cu Escherichia, pielonefrită dată de Escherichia, infecții renale, nitriți prezenți în urină, pielonefrită, uretrită, infecții bacteriene ale tractului urinar și infecție fungică urogenitală.
- ^b Pneumonia include pneumonie, infecție pulmonară, pneumonie de aspirație, empiem, condensare pulmonară, infecție pleurală, pneumonie bacteriană, pneumonie stafilococică, pneumonie atipică, abces pulmonar, pneumonie cu pneumocystis jirovecii, pneumonie pneumococică, pneumonie cu virus sincițial respirator, pleurezie infecțioasă și pneumonie virală.
- ^c Reacțiile de hipersensibilitate s-au manifestat prin erupție cutanată maculopapulară, adesea precedată de febră asociată cu alergicii/mialgii, pe parcursul primului ciclu de tratament al pacientului (de regulă în zilele 7-21).
- ^d Hipersensibilitatea include hipersensibilitatea la medicamente și hipersensibilitatea.
- ^e Cefaleea include cefaleea, cefaleea sinusală și cefaleea tensională.
- ^f Amețelile includ amețeli, vertij, presincopă și amețeli posturale.
- ^g Prelungirea intervalului QT pe electrocardiograma include prelungirea intervalului QT pe electrocardiograma și intervalul QT anormal pe electrocardiogramă.
- ^h Hipertensiunea include hipertensiunea și creșterea tensiunii arteriale.
- ⁱ Hemoragia include epistaxis, hemoptizie, contuzie, hematurie, hemoragie rectală, hemoragie vaginală, hemoragie cerebrală, hematom traumatic, sânge în urină, hemoragie conjunctivală, echimoză, hemoragie gingivală, hematochezie, peteșii, vezicule de sânge, hematom spontan, hematom al peretelui abdominal, hemoragie anală, angină buloasă hemoragică, coagulare intravasculară diseminată, hemoragie oculară, hemoragie gastrică, hemoragie gastro-intestinală, hemoragie intracraniană, hemoragie subcutanată, hemoragii hemoroidale, hematom hepatic, hemoragie intra-abdominală, sângerări ale gurii, hemoragie esofagiană, hematom pelvin, hematom periorbital, hemoragie periorbitală, hemoragie faringiană, contuzie pulmonară, purpură, hematom retroperitoneal, hemoragie cutanată, hemoragie subarahnoidiană, diverticul hemoragic intestinal, hematom ocular, hematemă, hemoragie, accidentului vascular cerebral hemoragic, hemoragie hepatică, hemoragie laringiană, hemoragie gastrointestinală inferioară, melenă, menoragie, sânge ocult pozitiv, hemoragie post-procedurală, hemoragie post-menopauză, hemoragie retiniană, hemoragie sclerală, hemoragie subdurală, hemotorax traumatic, hemoragie tumorală, hemoragie gastro-intestinală superioară, hemoragie uterină, hematom la locul de puncție vasculară, hemartroză și hematom.

- ^j Boala pulmonară interstițială/pneumonită include boala pulmonară interstițială, pneumonită, pneumonită radică, boală pulmonară restrictivă, sindrom de detresă respiratorie acută, alveolită, bronșiolită, histiocitoză cu celule Langerhans, injuria pulmonară postiradiere, boala pulmonară chistică, infiltrație pulmonară și opacitate pulmonară.
- ^k Diareea include diaree, incontinență anală, urgență la defecare, mișcări frecvente ale intestinului și hipermotilitate gastrointestinală.
- ^l Xerostomia include uscăciunea gurii și uscăciunea mucoasei.
- ^m Durerea abdominală include dureri abdominale, dureri abdominale superioare, disconfort abdominal, dureri abdominale inferioare și dureri gastrointestinale.
- ⁿ Vărsăturile includ vărsături, eructații și regurgitare.
- ^o Stomatita include stomatită, ulceratii la nivelul gurii, inflamație a mucoasei și vezicule pe mucoasa orală.
- ^p Ascita chiloasă include ascita chiloasă (MedDRA LLT).
- ^q Eruptia cutanată include erupție cutanată tranzitorie, erupție maculo-papulară, dermatită, exfoliere cutanată, erupție maculară, erupție cutanată eritematoasă, urticarie, dermatită alergică, erupție exfoliativă, erupție cutanată papulară, erupție cutanată morbiliformă, erupție cutanată pruriginoasă, erupție veziculară, erupție cutanată fluture, erupție cutanată foliculară, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată pustuloasă și erupție cutanată.
- ^r Epifizioliză a capului femural observată frecvent (6,4%) la copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani) tratați cu selpercatinib (n=47).
- ^s Disfuncția erectilă a fost observată foarte frecvent (12,4%) la pacienții de sex masculin tratați cu selpercatinib în studiile clinice (n = 986).
- ^t Edemul include edem periferic, edem facial, edem periorbital, tumefiere a feței, edem localizat, umflare periferică, edem generalizat, edem al pleoapelor, tumefiere a ochilor, limfedem, edem genital, tumefiere a scrotului, angioedem, edem ocular, edem, edem scrotal, edem cutanat, tumefiere, edem orbital, tumefiere a testiculelor, tumefiere vulvovaginală, tumefiere orbitală, edem penian, tumefiere periorbitală și tumefiere a pleoapelor.
- ^u Oboseala include oboseala, astenia și starea generală de rău.
- ^v Pe baza evaluărilor de laborator. Procentul este calculat pe baza numărului de pacienți cu evaluare inițială și cel puțin o evaluare post inițială ca numitor comun.

Descrierea reacțiilor adverse selectate la pacienții care au primit selpercatinib

Creșteri ale amino transaminazelor (valori AST/ALT crescute)

Pe baza evaluărilor de laborator, creșterile ALT și AST au fost raportate la 59,4% și, respectiv, 61% dintre pacienți. Creșterile ALT sau AST de grad 3 sau 4 au fost raportate la 14,1% și, respectiv, 9,5% dintre pacienți.

Durata mediană până la prima apariție a fost: de 4,7 săptămâni în cazul creșterii valorilor AST (interval: 0,7; 227,9), de 4,4 săptămâni în cazul creșterii valorilor ALT (interval: 0,9; 186,1) în studiul LIBRETTO-001, în studiul LIBRETTO-431 creșterea valorilor AST a fost de 5,1 săptămâni (interval 0,7; 88,1), 5,1 săptămâni în cazul creșterii valorilor ALT (interval 0,7; 110,9) și în studiul LIBRETTO-531 creșterea valorilor AST a fost de 6,1 săptămâni (interval 0,1; 85,1), 6,1 săptămâni în cazul creșterii valorilor ALT (interval 0,1; 85,1).

La pacienți cu creșteri ale valorilor ALT sau AST de gradul 3 sau 4 se recomandă modificarea dozei (vezi pct. 4.2).

Prelungirea intervalului QT

În studiul LIBRETTO-001, la cei 837 de pacienți care au avut ECG, examinarea datelor ECG a relevat faptul că 8,1% dintre pacienți au avut valori QTcF maxime >500 msec după înrolare și 21,6% dintre pacienți au prezentat o creștere maximă de > 60 msec a intervalelor QTcF față de valorile inițiale. În studiul LIBRETTO-431, la cei 156 de pacienți care au avut ECG, 5,1% dintre pacienți au avut valori QTcF maxime >500 msec după înrolare, și 16,7% dintre pacienți au prezentat o creștere maximă de > 60 msec a intervalelor QTcF față de valorile inițiale. În studiul LIBRETTO-531, la cei 191 de pacienți care au avut ECG, 3,7% dintre pacienți au avut valori QTcF maxime >500 msec după înrolare, și 17,8% dintre pacienți au prezentat o creștere maximă de > 60 msec a intervalelor QTcF față de valorile inițiale.

În studiile LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 și LIBRETTO-531, nu au fost raportate cazuri de torsadă a vârfulor, evenimente de grad ≥ 3 sau aritmii semnificative clinic apărute terapeutic, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară sau flutter ventricular. Evenimente letale de moarte subită și stop cardiac au fost raportate la pacienți cu antecedente cardiace semnificative. În toate studiile, doi pacienți (0,2%) au întrerupt tratamentul din cauza prelungirii intervalului QT. Poate fi necesară întreruperea administrării sau modificarea dozelor de Retsevmo (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Hipertensiune arterială

În studiul LIBRETTO-001, la cei 837 de pacienți care au avut măsurători ale tensiunii arteriale, creșterea mediană maximă față de valorile tensiunii arteriale sistolice inițiale a fost de 32 mm Hg (interval: -15, +100). În ceea ce privește tensiunea arterială diastolică, rezultatele au fost similare, dar creșterile au fost de o magnitudine mai redusă. În studiul LIBRETTO-001, numai 10,3% dintre pacienți au rămas la gradul de severitate inițial pe parcursul tratamentului, 40,7% prezentând o creștere de 1 grad, 38,5%, de 2 grade și 9,8%, de 3 grade. Un eveniment advers de hipertensiune arterială apărut în urma tratamentului a fost raportat la 44,8% dintre pacienții cu istoric de hipertensiune arterială (de gradele 3 și 4 la 28,2%) și la 41,7% dintre pacienții fără hipertensiune arterială în antecedente (14,1% cu hipertensiune de gradele 3, 4).

În studiul LIBRETTO-431, la cei 154 pacienți tratați cu selpercatinib care au avut măsurători ale tensiunii arteriale, 23,4% dintre pacienții tratați cu selpercatinib și-au păstrat nivelul inițial în timpul tratamentului, 49,4% au avut o creștere de 1 grad, 22,7% au avut o creștere de 2 grade, iar 3,3% au avut o creștere de 3 grade.

În studiul LIBRETTO-531, la cei 192 pacienți tratați cu selpercatinib care au avut măsurători ale tensiunii arteriale, 20,8% dintre pacienții tratați cu selpercatinib și-au păstrat nivelul inițial în timpul tratamentului, 43,8% au avut o creștere de 1 grad, 27,6% au avut o creștere de 2 grade, iar 6,8% au avut o creștere de 3 grade.

În total, 19,8% dintre pacienți în studiul LIBRETTO-001, 20,3% în studiul LIBRETTO-431 și 19,2% dintre pacienți în studiul LIBRETTO-531, au prezentat hipertensiune arterială de gradul 3 (definită printr-o valoare maximă a tensiunii arteriale sistolice mai mare de 160 mm Hg) apărută pe durata tratamentului. În studiul LIBRETTO-001, hipertensiunea arterială de gradul 4 apărută în urma tratamentului a fost raportată la 0,1% dintre pacienți, în studiul LIBRETTO-431 și LIBRETTO-531 nu au fost raportări.

În studiul LIBRETTO-001, pentru doi pacienți (0,2%) tratamentul a fost oprit definitiv din cauza hipertensiunii arteriale, iar în studiile LIBRETTO-431 și LIBRETTO-531 nu au fost pacienți. Se recomandă modificarea dozei la pacienții care dezvoltă hipertensiune arterială (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu selpercatinib trebuie oprit definitiv în cazurile de hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical și care nu poate fi controlată prin tratament antihipertensiv (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate

Semnele și simptomele de hipersensibilitate au inclus febra, erupțiile cutanate tranzitorii și artralgiile sau mialgiile cu scăderea concomitentă a numărului de trombocite sau creșterea amino transaminazelor. În studiul LIBRETTO-001, 24,0% (201/837) din pacienții tratați cu selpercatinib au primit anterior imunoterapie cu anti-PD-1/PD-L1. Reacțiile de hipersensibilitate au apărut la 5,7% (48/837) dintre pacienții tratați cu selpercatinib, inclusiv hipersensibilitate de gradul 3 la 1,9% (16/837) dintre pacienți. În studiul LIBRETTO-001, dintre cei 48 de pacienți cu hipersensibilitate, 54,2% (26/48) aveau NSCLC și primiseră anterior imunoterapie cu anti-PD-1/PD-L1.

În studiul LIBRETTO-001, gradul 3 de hipersensibilitate a apărut la 3,5% (7/201) dintre pacienții care primiseră anterior imunoterapie cu anti-PD-1/PD-L1.

În studiul LIBRETTO-001, durata mediană până la debut a fost de 1,9 săptămâni (interval: 0,7 până la 203,9 săptămâni): 1,7 săptămâni la pacienți care primiseră anterior imunoterapie cu anti-PD-1/PD-L1 și 4,4 săptămâni la pacienți naivi la imunoterapie anti PD-1/PD-L1.

În studiul LIBRETTO-431 au fost înrolați pacienți cu NSCLC avansat sau metastatic. Un total de 1,9% (3/158) dintre pacienții tratați cu selpercatinib au prezentat hipersensibilitate, inclusiv hipersensibilitate de grad 3 la 0,6% (1/158) dintre pacienți. Într-o analiză integrată a pacienților cu NSCLC tratați cu selpercatinib care au fost tratați anterior cu terapie anti-PD-1/PD-L1 pe baza studiilor LIBRETTO-001 și LIBRETTO-431 (N=205), hipersensibilitatea a apărut la 16,6% dintre pacienți, inclusiv hipersensibilitate $\geq$ grad 3 la 5,9% dintre pacienți.

În studiul LIBRETTO-531 au fost înrolați pacienți cu NSCLC avansat sau metastatic. Hipersensibilitatea a apărut la 1 pacient (0,5% [1/193]) tratat cu selpercatinib. Acest pacient a prezentat hipersensibilitate de grad 3.

Poate fi necesară întreruperea administrării sau modificarea dozelor de Retsevmo (vezi pct. 4.2).

Hemoragii

În studiile, LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 și LIBRETTO-531, la 2,5% dintre pacienții tratați cu selpercatinib au apărut evenimente hemoragice de gradul ≥ 3 . Studiul LIBRETTO-1 a inclus 4 (0,5%) pacienți cu evenimente hemoragice letale, două cazuri de hemoragie cerebrală și un caz de hemoragie la locul traheostomiei și, respectiv, hemoptizie. În studiul LIBRETTO-431 și LIBRETTO-531 nu au fost raportate evenimente hemoragice letale la pacienții tratați cu selpercatinib. În studiul LIBRETTO-001, durata mediană până la debut a fost de 34,1 săptămâni (interval: 0,1 până la 234,6 săptămâni), în studiul LIBRETTO-431 a fost de 16,8 săptămâni (interval: 1,1 până la 94,1 săptămâni) și în studiul LIBRETTO-531 a fost de 10,7 săptămâni (interval: 1,0 până la 124,1 săptămâni).

La pacienții cu hemoragii care pun în pericol viața sau hemoragii severe recurente, tratamentul cu selpercatinib trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.2).

Informații suplimentare referitoare la grupele speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Studiul LIBRETTO-001 a inclus 3 pacienți cu vârsta < 18 ani (interval 15-17) cu CTM cu mutație RET. Studiul LIBRETTO-121 a inclus 8 pacienți cu vârsta < 18 ani (interval 12-17) cu cancer tiroidian cu fuziunea genei RET. Studiul LIBRETTO-531 a inclus 1 pacient cu vârsta de 12 ani cu CTM cu mutație RET. Au fost raportate cazuri de epifizioliză a capului femural la pacienți cu vârsta < 18 ani tratați cu selpercatinib (vezi pct. 4.4). Nu au fost identificate alte probleme privind siguranța la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici

În studiul LIBRETTO-001, dintre pacienții tratați cu selpercatinib, 24,7% au avut vârsta ≥ 65 -74 de ani, 8,6% au avut vârsta între 75 și 84 de ani și 1,0%, vârsta ≥ 85 de ani. În studiul LIBRETTO-431, 26,6% dintre pacienții tratați cu selpercatinib au avut vârsta ≥ 65 -74 de ani, 9,5% au avut vârsta între 75 și 84 de ani și 1,3%, vârsta ≥ 85 de ani. În studiul LIBRETTO-531, 20,2% dintre pacienții tratați cu selpercatinib au avut vârsta ≥ 65 -74 de ani, 5,2% au avut vârsta între 75-84 de ani și niciun pacient cu vârsta ≥ 85 de ani. Frecvența evenimentelor adverse grave raportate a fost mai mare în rândul pacienților cu vârsta ≥ 65 -74 ani (58,0%), 75-84 ani (62,5%) și ≥ 85 ani (100,0%) decât în rândul pacienților cu vârsta < 65 ani (46, 7%) în studiul LIBRETTO-001, iar în studiul LIBRETTO-431 a fost ≥ 65 -74 ani (38,1%), 75-84 ani (46,7%) și ≥ 85 ani (50,0%), decât în rândul pacienților cu vârsta ≥ 65 ani (31,3%). În studiul LIBRETTO-531 frecvența evenimentelor adverse grave raportate a fost mai mare în rândul pacienților cu vârsta 75-84 ani (50%) decât în rândul pacienților cu vârsta < 65 ani (20,8%) și 65-74 ani (17,9%).

În studiul LIBRETTO-001, frecvența evenimentelor adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu selpercatinib a fost mai mare în rândul pacienților cu vârsta ≥ 65 -74 ani (10,1%), 75-84 ani (19,4%) și ≥ 85 ani (37,5%) decât în rândul pacienților cu vârsta < 65 ani (7,6%). În studiul LIBRETTO-431, frecvența evenimentelor adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu selpercatinib a fost mai mare în rândul pacienților cu vârsta ≥ 65 -74 ani (14,3%), 75-84 ani (20,0%) decât în rândul pacienților cu vârsta < 65 ani (7,1%). Niciun pacient cu vârsta ≥ 85 ani nu a întrerupt tratamentul cu selpercatinib din cauza evenimentelor adverse. În studiul LIBRETTO-531, frecvența evenimentelor adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu selpercatinib a fost mai mare în rândul pacienților cu vârsta 75-84 ani (10%) și ≥ 65 -74 ani (7,7%), decât în rândul pacienților cu vârsta < 65 ani (3,5%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomele de supradozaj nu au fost stabilite. În eventualitatea suspectării unui supradozaj, se recomandă tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici și imunomodulatori, agenți antineoplazici, inhibitori ai proteinkinazei, cod ATC: L01EX22

Mecanism de acțiune

Selpercatinib este un inhibitor puternic și înalt selectiv al receptorului tirozin kinazic codificat de gena *RET* (*rearranged during transfection*, rearanjată în timpul transfecției). Selpercatinib a inhibat RET de tip sălbatic și numeroase izoforme RET cu mutații, precum și VEGFR1 și VEGFR3, concentrațiile inhibitorii 50% (CI50) variind între 0,92 nM și 67,8 nM. În alte teste enzimactice, selpercatinib a inhibat, de asemenea, FGFR 1, 2 și 3 la concentrații mai mari, însă realizabile din punct de vedere clinic. În cadrul unui test de evaluare a afinității de legare la concentrația de 1 μM de selpercatinib, a fost observată o activitate antagonică cu afinitate semnificativă (>50%) pentru transportorul 5-HT (de serotonină) (70,2% antagonism) și pentru receptorul α2C adrenergic (51,7% antagonism).

Concentrația de 1 μM este de aproximativ 7 ori mai mare decât concentrația plasmatică maximă a fracției nelegate la administrarea dozei eficace de selpercatinib.

Anumite mutații punctiforme la nivelul genei *RET* sau rearanjări cromozomiale implicând fuziuni în cadru (in-frame) ale *RET* cu diverse alte gene pot avea ca rezultat proteine de fuziune RET chimerice activate constitutiv, care au potențial oncogen prin stimularea proliferării liniilor celulare tumorale. În cadrul studiilor *in vitro* și *in vivo* pe modele tumorale, selpercatinib a demonstrat activitate antitumorală la nivelul celulelor ce exprimă proteina RET activată constitutiv în urma fuziunilor și mutațiilor genice, printre care CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M și RET M918T. În plus, selpercatinib a demonstrat activitate antitumorală la șoarecii cu xenogrefe intracraniene derivate din tumora cu fuziune RET a unui pacient.

Proprietăți farmacodinamice

Electrofiziologia cardiacă

În cadrul unui studiu clinic aprofundat asupra intervalului QT, controlat cu comparator activ, efectuat la 32 de subiecți sănătoși, nu a fost detectată nicio modificare majoră (de peste 20 ms) a QTcF la concentrații de selpercatinib similare celor observate cu regimul de administrare în doze terapeutice. O analiză a relației expunere-răspuns a indicat faptul că eventuale concentrații supratераpeutice ar putea determina o creștere a intervalului QTc cu > 20 ms.

La pacienții tratați cu selpercatinib au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT. Din acest motiv, poate fi necesară întreruperea sau modificarea dozelor administrate pacienților (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Retsevmo a fost evaluată la pacienți adulți cu NSCLC avansat și cancer tiroidian pozitive pentru fuziunea RET, alte tumori solide pozitive pentru fuziunea genei RET, precum și la pacienți adulți și adolescenți care prezintă CTM cu mutații RET, în cadrul unui studiu clinic de fază 1/2, multicentric, deschis, cu un singur braț: studiul LIBRETTO-001. Eficacitatea Retsevmo în NSCLC pozitiv pentru fuziunea genei RET a fost confirmată în faza 3 a studiului LIBRETTO-431 (vezi

secțiunea *Cancer pulmonar fără celule mici pozitiv pentru fuziunea RET- naiv la tratament*). Eficacitatea Retsevmo în CTM cu mutații RET a fost confirmată studiul LIBRETTO-531 de fază 3 (vezi secțiunea *Cancer tiroidian medular (CTM) cu mutații RET netratat anterior cu vandetanib și cabozantinib*).

Studiul LIBRETTO-001 a inclus două părți: faza 1 (de creștere a dozei) și faza 2 (de extindere a eșantionului de pacienți). Obiectivul principal al porțiunii de fază 1 a fost determinarea dozei recomandate de selpercatinib pentru partea de fază 2 a studiului. Obiectivul principal al părții de fază 2 a fost evaluarea activității antitumorale a selpercatinibului prin determinarea RRG (rata de răspuns general), conform evaluării unei comisii de examinare independente. Au fost înrolați pacienți cu boală măsurabilă sau nemăsurabilă pe baza criteriilor RECIST 1.1, cu dovezi ale unei mutații a genei *RET* la nivel tumoral. Pacienții cu metastaze la nivel SNC au fost eligibili dacă prezentau boală stabilă, în timp ce pacienții simptomatici cu tumori SNC primare, metastaze, carcinomatoză leptomeningeală sau compresie medulară au fost excluși. Pacienții care prezentau alte mutații activatoare decât *RET* la nivelul tumorii primare, cu boli cardiovasculare active semnificative din punct de vedere clinic sau istoric de infarct miocardic, interval QTcF > 470 msec, au fost excluși din studiu.

Pacienții incluși în porțiunea de fază 2 a studiului au primit Retsevmo în doză de 160 mg de două ori pe zi, pe cale orală, până la apariția toxicității inacceptabile sau progresia bolii. Identificarea mutației genei *RET* s-a efectuat prospectiv în laboratoarele de la nivel local prin tehnologii de secvențiere de nouă generație (*next generation sequencing*, NGS), prin reacția de polimerizare în lanț (*polymerase chain reaction*, PCR) sau hibridizarea fluorescentă *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH). Principalul parametru de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns obiectivă (RRG) determinat de o comisie independentă de evaluare (*independent review committee*, IRC) în regim orb, pe baza criteriilor RECIST v1.1). Rezultatele secundare de eficacitate au inclus durata răspunsului (DR), supraviețuirea fără progresie (PFS) și supraviețuirea globală (OS).

Cancer pulmonar fără celule mici pozitiv pentru fuziunea RET- naiv la tratament

LIBRETTO-431

Eficacitatea Retsevmo în NSCLC cu fuziune RET pozitivă a fost confirmată în LIBRETTO-431, un studiu de fază 3 multicentric, randomizat, deschis, comparator, care a comparat selpercatinib cu terapia pe bază de platină și pemetrexed cu sau fără pembrolizumab la pacienții cu NSCLC avansat sau metastatic pozitiv la fuziunea RET. Pacienții adulți cu NSCLC confirmat histologic, nerezecabil, avansat local sau metastazat, fără tratament sistemic anterior pentru boala metastatică, au fost eligibili. Pacienții cărora li s-a administrat tratament adjuvant sau neoadjuvant dacă ultima doză de tratament sistemic a fost finalizată cu cel puțin 6 luni înainte de randomizare au fost, de asemenea, eligibili. Pacienții au primit 160 mg selpercatinib de două ori pe zi (doză inițială) sau tratament pe bază de platină și pemetrexed, cu sau fără pembrolizumab. Pacienții au fost stratificați în funcție de regiunea geografică (Asia de Est comparativ cu altă zonă geografică), de statutul metastazelor cerebrale evaluate de investigator la momentul inițial (absente sau necunoscute față de prezente) și dacă investigatorul a intenționat (înainte de randomizare) să trateze pacientul cu sau fără pembrolizumab. Principala măsură a rezultatului privind eficacitatea a fost SFP conform RECIST 1,1 de către BICR. Rezultatele secundare privind eficacitatea au inclus OS, RRG/DOR/DCR de către BICR, RRG/DOR intracraniană de către BICR și timpul până la deteriorarea simptomelor pulmonare de către NSCLC-SAQ.

Dintre cei 261 de pacienți înrolați și randomizați în populația cu intenție de tratament (ITT) din Studiul LIBRETTO-431, 212 au fost stratificați în funcție de intenția investigatorului ca pacientul să primească pembrolizumab (înainte de randomizare), pentru a forma populația ITT-Pembrolizumab. La populația ITT-Pembrolizumab, 129 pacienți au primit selpercatinib, în timp ce 83 au primit chimioterapie cu pemetrexed pe bază de platină cu pembrolizumab. Vârsta mediană a pacienților din populația ITT-Pembrolizumab a fost de 61,5 ani (interval 31 până la 84 ani). 53,3% dintre pacienți au fost femei. 41,3% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 56,3% asiatici, 1% au fost de culoare. 67,9% nu au fost niciodată fumători. La populația cu pembrolizumab ITT, 93% au avut boală metastatică și 20,3% dintre pacienți au avut metastaze SNC la momentul inițial. Statusul de performanță ECOG a fost raportat ca 0-1 (96,7%) sau 2 (3,3%). Cel mai frecvent partener de fuziune a

fost KIF5B (44,8%), urmat de CCDC6 (9,9%). Studiul și-a îndeplinit obiectivul principal de îmbunătățire a SFP atât la populațiile ITT-Pembrolizumab, cât și la ITT. Rezultatele primare privind eficacitatea la populația ITT-Pembrolizumab pentru pacienții netratați anterior cu NSCLC cu fuziune RET pozitivă sunt rezumate în Tabelul 4 și Figura 1.

Tabelul 4 LIBRETTO-431: Rezumatul datelor de eficacitate (evaluarea BICR, populația ITT-Pembrolizumab)

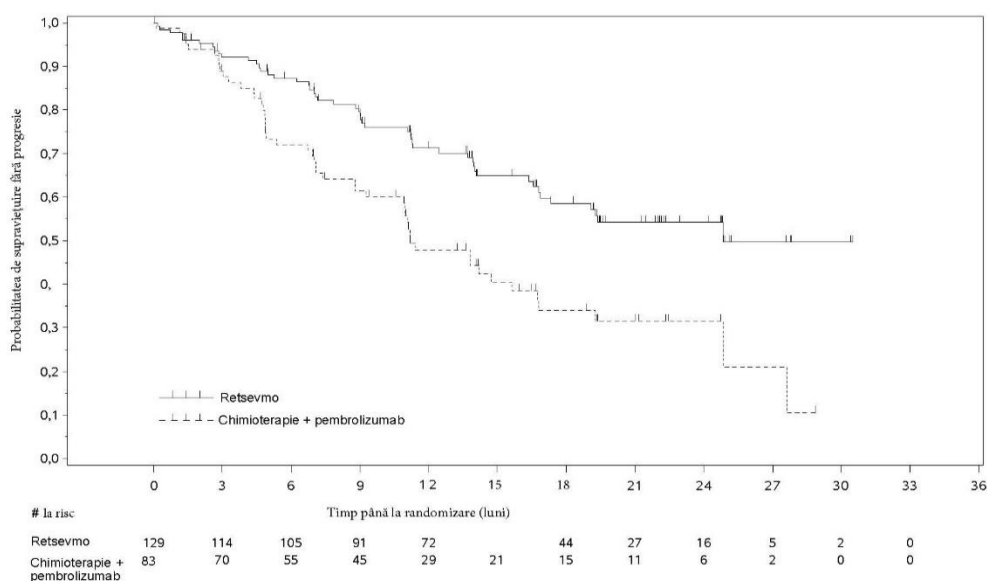
	Selpercatinib	Control (chimioterapie pemetrexed pe bază de platină cu pembrolizumab)
Supraviețuire fără progresie	N = 129	N = 83
Mediana [luni] (Î 95%)	24,84 (16,89, NE)	11,17 (8,77, 16,76)
Risc relativ (Î 95%)	0,465 (0,309, 0,699)	
Valoarea p log rank stratificată	0,0002	
Rata SFP la 24 luni (%) (Î 95%)	54,2 (43,6, 63,6)	31,6 (20,1, 43,7)
Răspuns obiectiv (RC + RP)		
% (Î 95%)	83,7 (76,2, 89,6)	65,1 (53,8, 75,2)
Răspuns complet n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Răspuns parțial n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Durata răspunsului *		
Mediana [luni] (Î 95%)	24,18 (17,94, NE)	11,47 (9,66, 23,26)
Procentul de pacienți (%) cu durata răspunsului		
24 luni (Î 95%)	59,6 (47,5, 69,8)	22,8 (6,3, 45,5)

NE = nu se poate estima (*not estimable*)

* Durata mediană a monitorizării a fost de 17,97 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 12,32, 21,03) în brațul cu selpercatinib și 14,55 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 9,69, 20,73) în brațul de control.

Data limită a datelor: 01 mai 2023.

Figura 1. LIBRETTO-431: Graficul Kaplan-Meier al supraviețuirii fără progresia bolii (evaluarea BICR, populația ITT-Pembrolizumab)



Data limită a datelor: 01 mai 2023

SG nu era matură la momentul analizei primare a SFP. La momentul unei analize intermediare descriptive actualizate a SG (43% din evenimentele SG prespecificate necesare pentru analiza finală, cu o blocare a datelor de la 1 mai 2024), în populația ITT, au fost observate 75 de evenimente în cele două brațe, iar RR a fost de 1,259 (II 95%: 0,777, 2,040]; $p = 0,3496$). La 30 de luni, supraviețuirea globală estimată a fost de 71% (II 95%: 63, 78) și 76% (II 95%: 66, 84) în brațul de selpercatinib și, respectiv, în brațul de control. SG poate fi afectată de dezechilibrul terapiei post-progresie. Din 68 de pacienți cu brațul de control care au avut progresie a bolii, 50 pacienți (74%) au primit selpercatinib la progresie. Din 71 de pacienți cu braț cu selpercatinib care au avut progresie a bolii, 16 (23%) au primit chimioterapie și/sau tratament cu inhibitori ai punctului de control imunitar, iar 44 (62%) au continuat să primească selpercatinib.

La populația ITT-Pembrolizumab, selpercatinib a întârziat semnificativ timpul până la agravarea simptomelor NSCLC raportate de pacient, măsurat prin scorul total al chestionarului de evaluare a simptomelor NSCLC (creștere ≥ 2 puncte) comparativ cu grupul de control (RR: 0,34 [II 95%: 0,20; 0,55]; timpul median nu a fost atins pentru brațul selpercatinib comparativ cu 1,9 luni [II 95%: 0,7; 6,6]) pentru brațul de control. În plus, selpercatinib a întârziat semnificativ timpul până la deteriorarea confirmată a funcției fizice și a menținut calitatea generală a vieții în timp.

LIBRETTO-001

Dintre cei 362 de pacienți cu NSCLC pozitiv pentru fuziunea RET înrolați în LIBRETTO-001, 69 nu au fost tratați anterior. Vârsta medie a fost de 63 de ani (interval între 23 și 92 de ani). 62,3% dintre pacienți au fost femei. 69,6% dintre pacienți au fost albi, 18,8% au fost asiatici, 5,8% au fost negri și 69,6% au fost niciodată fumători. Majoritatea pacienților (98,6%) au avut boală metastatică la înscriere și 23,2% au avut metastaze la nivelul SNC la momentul inițial, după cum a fost evaluat de

investigator. Starea de performanță ECOG a fost raportată ca 0-1 (94,2%) sau 2 (5,8%). Cel mai frecvent partener de fuziune a fost KIF5B (69,6%), urmat de CCDC6 (14,5%) și apoi NCOA4 (1,4%). Rezultatele de eficacitate pentru pacienții cu NSCLC pozitiv la fuziunea RET naivi la tratament sunt rezumate în Tabelul 5.

Tabelul 5 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	69
Răspuns obiectiv (RC + RP)	
% (Î 95%)	82,6 (71,6, 90,7)
Răspuns complet n (%)	5 (7,2)
Răspuns parțial n (%)	52 (75,4)
Durata răspunsului (luni)*	
Mediana, Î 95%	20,23 (15,4, 29,5)
Procentul de pacienți (%) cu durata răspunsului	
≥ 6 luni (Î 95%)	87,5 (75,5, 93,8)
≥ 12 luni (Î 95%)	66,7 (52,4, 77,6)

* Durata mediană a monitorizării a fost de 37,09 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 24,0, 45,1)

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023.

Cancer pulmonar fără celule mici pozitiv pentru fuziunea RET - tratat anterior

Un total de 247 de pacienți au primit anterior chimioterapie pe bază de platină în studiul LIBRETTO-001. Vârsta medie a fost de 61 de ani (interval între 23 și 81 de ani). 56,7% dintre pacienți au fost femei. 43,7% dintre pacienți au fost albi, 47,8% au fost asiatici, 4,9% au fost negri și 66,8% au fost niciodată fumători. Majoritatea pacienților (98,8%) au avut boală metastatică la înscriere și 31,2% au avut metastaze la nivelul SNC la momentul inițial, după cum a fost evaluat de investigator. Starea de performanță ECOG a fost raportată ca 0-1 (97,1%) sau 2 (2,8%). Cel mai frecvent partener de fuziune a fost KIF5B (61,9%), urmat de CCDC6 (21,5%) și apoi NCOA4 (2,0%). Numărul mediu de terapii sistemice anterioare a fost de 2 (interval 1-15) și 43,3% (n = 107/247) au primit 3 sau mai multe regimuri sistemice anterioare; tratamentele anterioare au inclus terapia anti PD1/PD-L1 (58,3%), inhibitor de multi kinaze (MKI) (31,6%) și taxani (34,8%); 41,3% au avut altă terapie sistemică. Rezultatele cu privire la eficacitate pentru NSCLC cu fuziune RET, tratat anterior, sunt rezumate în tabelul 6.

Tabelul 6 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	247
Răspuns obiectiv (RC + RP)	
% (Î 95%)	61,5 (55,2, 67,6)
Răspuns complet, n (%)	20 (8,1)
Răspuns parțial, n (%)	132 (53,4)
Durata răspunsului (luni)*	
Valoare mediană (Î 95%)	31,6 (20,4, 42,3)
Procentul de pacienți (%) cu durata răspunsului	
≥ 6 luni (Î 95%)	87,0 (80,4, 91,5)
≥ 12 luni (Î 95%)	73,0 (65,0, 79,5)

*Durata mediană a urmăririi a fost de 39,52 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 24,6, 45,0)

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023.

Răspunsul la nivel SNC în NSCLC cu fuziune RET

În studiul LIBRETTO-431, RRG a SNC evaluată de BICR a fost de 82,4% (Î 95% 14/17: 56,6; 96,2) la cei 17 pacienți cu metastaze cerebrale măsurabile la momentul inițial tratați cu selpercatinib, comparativ cu 58,3% (Î 95% 7/12: 27,7 până la 84,4) la cei 12 pacienți din brațul de control al populației ITT-Pembrolizumab. RC a fost observată la 6/17 (35,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu selpercatinib comparativ cu 2/12 (16,7%) dintre pacienții din brațul de control. Cu un timp median de urmărire pentru DR de 9,92 luni (Î 95%: 7,66; 18,10) în brațul de tratament cu selpercatinib și de 12,68 luni (Î 95%: 2,79, NE) în brațul de control, DR mediană nu a fost atinsă pentru selpercatinib (Î 95%: 7,62, NE) comparativ cu 13,4 luni (Î 95%: 3,45, NE) cu grupul de control. La 192 pacienți cu scanări inițiale intracraniene disponibile, riscul relativ specific cauzei pentru timpul până la progresia SNC, evaluat de BICR, a fost de 0,28; Î 95%: 0,12, 0,68 (RR de 0,17; Î 95%: 0,04, 0,69 pentru 150 pacienți fără metastaze intracraniene inițiale și RR de 0,61; Î 95%: 0,19, 1,92 pentru 42 pacienți cu metastaze intracraniene inițiale). 8 pacienți (6,7%) din brațul de tratament cu selpercatinib au avut un prim eveniment de progresie a SNC, comparativ cu 13 pacienți (18,1%) din brațul de control.

În studiul LIBRETTO-001, ORR SNC evaluat de IRC a fost de 84,6% (22/26; Î 95%: 65,1, 95,6) la 26 de pacienți cu boală măsurabilă. CR a fost observată la 7 (26,9%) pacienți și PR la 15 (57,7%) pacienți. DR mediană pe SNC a fost de 9,36 luni (Î 95%: 7,4; 15,3).

Cancer tiroidian cu fuziune RET pozitivă netratat anterior cu terapie sistemică

Dintre pacienții cu cancer tiroidian cu fuziune RET pozitivă, netratați anterior cu terapie sistemică, alta decât iodul radioactiv și înrolați în LIBRETTO 001, 24 pacienți au avut posibilitatea de a fi urmăriti timp de minimum 6 luni și au fost considerați eligibili pentru evaluarea eficacității. Vârsta mediană a fost de 60,5 ani (interval de vârstă 20 până la 84 ani). 58,3% dintre pacienți au fost bărbați. 75% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană. Statusul de performanță ECOG raportat a fost de 0-1 (95,8%) sau 2 (4,2%). 100% dintre pacienți au avut antecedente de boală metastazată. La 22 din cei 24 de pacienți (91,7%) s-a administrat iod radioactiv înainte de înrolare și, prin urmare, au fost considerați refractari la iod radioactiv. Diferitele histologii identificate la cei 24 de pacienți au inclus: cancerul tiroidian papilar (n=23) și cancerul tiroidian slab diferențiat (n=1). Cea mai frecventă genă de fuziune a fost CCDC6 (62,5%), urmată de NCOA4 (29,2%). Rezultatele cu privire la eficacitate pentru pacienții cu cancer tiroidian de fuziune RET pozitiv netratați sistemic sunt rezumate în Tabelul 7.

Tabelul 7 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	24
Răspuns obiectiv (RC + RP)	
% (Î 95%)	95,8 (78,9, 99,9)
Răspuns complet, n (%)	5 (20,8)
Răspuns parțial, n (%)	18 (75,0)
Durata răspunsului (luni)*	
Valoare mediană (Î 95%)	NE (42,8, NE)
Procentul (%) de pacienți cu durata răspunsului	
≥ 12 luni (Î 95%)	100,0 (NE, NE)
≥ 24 luni (Î 95%)	90,9 (50,8, 98,7)

NE = nu se poate estima (*not estimable*)

*Durata mediană a urmăririi a fost de 17,81 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 9,2, 42,3)

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023.

Cancer tiroidian cu fuziune RET tratat anterior

Dintre pacienții care prezentau cancer tiroidian cu fuziune *RET*, tratați anterior cu alte terapii sistemice decât iod radioactiv și înrolați în studiul LIBRETTO-001, 41 pacienți au avut posibilitatea de a fi urmărit timp de minimum 6 luni și au fost considerați eligibili pentru evaluarea eficacității. Vârsta mediană a pacienților a fost de 58 de ani (interval de vârstă 25-88 de ani), 43,9% dintre pacienți au fost de sex masculin, 58,5% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 29,3% de rasă mongoloidă, 7,3% de rasă negroidă. Statusul de performanță ECOG raportat a fost de 0-1 (92,7%) sau 2 (7,3%). Toți pacienții (100%) prezentau boală metastatică. Pacienții primiseră un număr median de 3 terapii sistemice anterioare (interval: 1-7). Terapiile anterioare au inclus iod radioactiv (73,2%) și MKI (85,4%). La 9,8% se administraseră alte terapii sistemice. Printre diferitele histologii identificate la cei 41 pacienți se numără: cancerul tiroidian papilar (n = 31), cancerul tiroidian slab diferențiat (n = 5), cel anaplastic (n = 4) și cel cu celule Hurthle (n = 1). Cea mai frecventă genă de fuziune a fost CCDC6 (61, 0%) urmată de NCOA4 (19,5%).

Rezultatele cu privire la eficacitate pentru cancerul tiroidian cu fuziune RET, tratat anterior, sunt rezumate în tabelul 8.

Tabelul 8 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	41
Răspuns obiectiv (RC + RP)	
% (Î 95%)	85,4 (70,8, 94,4)
Răspuns complet, n (%)	5 (12,2)
Răspuns parțial, n (%)	30 (73,2)
Durata răspunsului (luni)*	
Valoare mediană (Î 95%)	26,7 (12,1, NE)
Procentul (%) de pacienți cu durata răspunsului	

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	41
≥ 12 luni (ÎÎ 95%)	71,7 (52,4, 84,2)
≥ 24 luni (ÎÎ 95%)	50,7 (30,4, 67,8)

NE = nu se poate estima (*not estimable*)

*Durata mediană a urmăririi a fost de 33,87 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 12,9, 44,8)

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023.

Cancer tiroidian medular (CTM) cu mutații RET netratat anterior cu vandetanib și cabozantinib

LIBRETTO-531

Eficacitatea Retsevmo în CTM cu mutații RET a fost confirmată în studiul LIBRETTO-531, un studiu de fază 3 multicentric, randomizat, deschis, comparator, care a comparat selpercatinib cu cabozantinib sau vandetanib la alegerea de către medic la pacienții cu CTM cu mutații RET progresiv, avansat, netratat anterior cu inhibitor de kinază. Au fost eligibili pacienții adulți sau adolescenți cu CTM confirmat histologic, inoperabil, avansat local sau metastatic, fără tratament anterior cu inhibitor de kinază. Pacienții au primit 160 mg selpercatinib de două ori pe zi (doza inițială) sau cabozantinib (140 mg o dată pe zi) sau vandetanib (300 mg o dată pe zi) la alegerea medicului. Pacienții au fost stratificați în funcție de mutația RET (M918T comparativ cu altele) și de tratamentul dorit, dacă au fost randomizați pentru a controla brațul (cabozantinib comparativ cu vandetanib). Principala măsură a rezultatului privind eficacitatea a fost SFP conform RECIST 1,1 de către BICR. Rezultatele secundare cheie privind eficacitatea au inclus supraviețuirea fără eșecul tratamentului (SFET) și tolerabilitatea comparativă, iar alte rezultate secundare privind eficacitatea au inclus OS și RRG/DOR de către BICR.

Dintre cei 291 pacienți înrolați și randomizați pentru a forma populația ITT din studiul LIBRETTO-531, 193 au fost randomizați în brațul de tratament cu selpercatinib și 98 au fost randomizați în brațul de control. Dintre cei 98 de pacienți randomizați în brațul de control, 73 au fost stratificați cu cabozantinib și 25 au fost stratificați cu vandetanib. Vârsta mediană a pacienților din populația ITT a fost de 55 ani (interval: 12 până la 84 ani). 37,1% dintre pacienți au fost femei. 69,4% dintre pacienți au fost caucazieni, 27,7% asiatici, 2,9% au fost de culoare. Majoritatea pacienților (77%) au avut boală metastatică la înrolare. Statusul de performanță ECOG a fost raportat ca 0-1 (98,3%) sau 2 (1%). Cea mai frecventă mutație a fost M918T (62,5%). Studiul și-a îndeplinit obiectivul principal de

îmbunătățire a SFP la populația ITT. Rezultatele privind eficacitatea pentru populația ITT sunt prezentate pe scurt în Tabelul 9 și Figura 2.

Tabelul 9 LIBRETTO-531: Rezumatul datelor de eficacitate (evaluarea BICR, populația ITT)

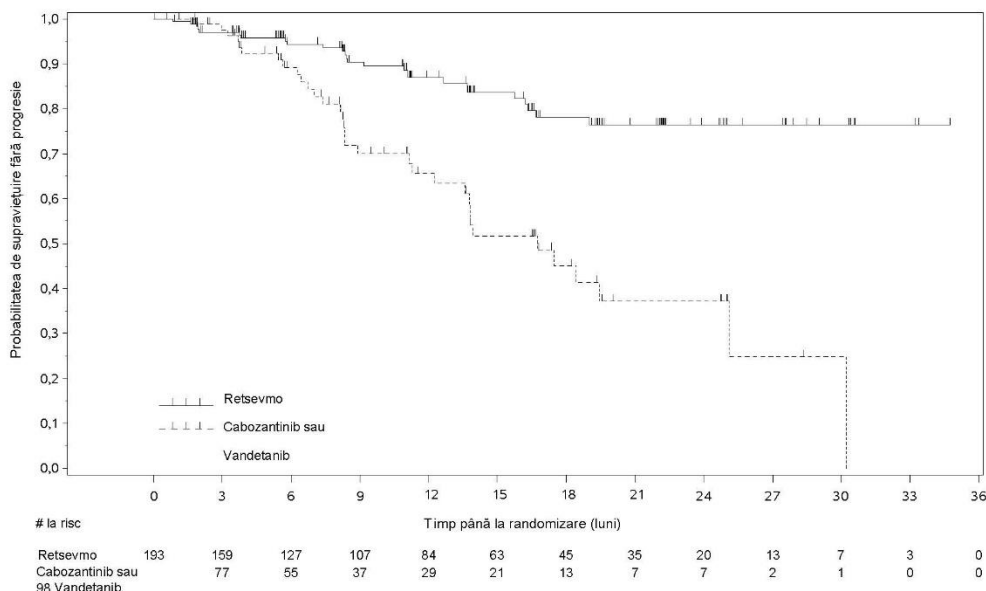
	Selpercatinib	Control (Cabozantinib sau Vandetanib)
Supraviețuire fără progresie	N = 193	N = 98
Mediana [luni] (Î 95%)	NE (NE, NE)	16,76 (12,22, 25,10)
Risc relativ (Î 95%)	0,280 (0,165, 0,475)	
Valoarea p log rank stratificată	<0,0001	
Rata SFP la 30 luni (%) Î 95%	76,4 (66,5, 83,8)	24,8 (6,9, 48,3)
Supraviețuire fără eșecul tratamentului*	N = 193	N=98
Mediana [luni] (Î 95%)	NE (NE, NE)	13,93 (11,27, 25,10)
Risc relativ (Î 95%)	0,254 (0,153, 0,423)	
Valoarea p log rank stratificată	<0,0001	
Rata SFET la 30 luni (%) Î 95%	75,8 (65,9, 83,2)	25,3 (7,2, 48,8)
Răspuns obiectiv (RC + RP)		
% (Î 95%)	69,4 (62,4, 75,8)	38,8 (29,1, 49,2)
Răspuns complet n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Răspuns parțial n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Durata răspunsului[#]		
Mediana [luni] (Î 95%)	NE (NE, NE)	16,56 (10,41, NE)
Procentul de pacienți (%) cu durata răspunsului		
≥24 luni (Î 95%)	79,1 (66,9, 87,2)	NE (NE, NE)

NE= nu se poate estima (not estimable)

*Supraviețuirea fără eșecul tratamentului este definită ca timpul de la randomizare până la prima apariție a progresiei radiografice documentate a bolii conform RECIST 1.1 sau a toxicității inacceptabile care duce la întreruperea tratamentului, așa cum a fost evaluată de investigator, sau deces din orice cauză.

[#]Durata mediană a monitorizării a fost de 11,14 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 5,62, 16,62) în brațul de tratament cu selpercatinib și de 12,81 luni ((a 25-a, a 75-a percentilă: 6,34, 15,51) în brațul de control. Data limită a datelor: 22 mai 2023

Figura 2. LIBRETTO-531: Graficul Kaplan-Meier al supraviețuirii fără progresia bolii (evaluare BICR, populația ITT)



Data limită a datelor: 22 mai 2023

La momentul analizei primare a SFP, au fost observate 18 evenimente SG în cele două brațe. La populația ITT, SG RR a fost de 0,374 (Î 95%: 0,147; 0,949). Rata de cenzură a fost de 95,9% în brațul cu selpercatinib și de 89,8% în brațul de control.

Tolerabilitatea comparativă a fost evaluată la 242 pacienți (brațul selpercatinib, N=161; brațul de control, N=81). Brațul cu selpercatinib a avut o proporție semnificativ statistic mai mică de timp în timpul tratamentului în care pacienții au raportat "un efect secundar ridicat deranjant" (8%) decât brațul de control (24%) (Î 95%: -23%, -10%, $p < 0,0001$), așa cum a fost evaluat prin evaluarea funcțională a terapiei împotriva cancerului la punctul GP5 răspuns 3 "Destul de puțin" sau 4 "Foarte mult".

La o analiză ulterioară a SG, cu o blocare a datelor din 11 martie 2024, au fost observate 26 de evenimente în cele două brațe, iar RR a fost de 0,275 (Î 95%: 0,124; 0,608). SFP RR pentru această analiză a fost de 0,202 (Î 95%: 0,128; 0,320), iar RRG pentru selpercatinib a fost de 82,4% comparativ cu 43,9% pentru brațul de control.

LIBRETTO-001

Din cei 324 de pacienți care prezentau CTM cu mutații RET înrolați în LIBRETTO-001, 143 nu au fost tratați anterior cu cabozantinib și vandetanib. Dintre aceștia, 116 nu au fost tratați anterior cu alt tratament sistemic și 27 au utilizat anterior alt tratament sistemic. În rândul pacienților care nu au fost tratați cu cabozantinib și vandetanib, vârsta mediană a fost de 57 de ani (interval între 15 și 87 de ani). 2 pacienți (1,4%) aveau vârsta < 18 ani. 58 % dintre pacienți au fost de sex masculin. 86,7% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 5,6% de rasă mongoloidă, 1,4% de rasă negroidă. Majoritatea pacienților (97,9%) au avut boală în stadiul metastazat la înrolare. Statusul de performanță ECOG a

fost raportat ca 0-1 (95,9%) sau 2 (4,2%). Cea mai frecventă mutație a fost M918T (60,1 %), urmată de mutații ale cisteinei din domeniul extracelular (23,8%). Rezultatele cu privire la eficacitate pentru pacienții cu CTM cu mutații RET care nu au fost tratați anterior cu cabozantinib și vandetanib sunt rezumate în Tabelul 10.

Tabelul 10 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	143
Răspuns obiectiv (RC + RP)	
% (Î 95%)	82,5 (75,3, 88,4)
Răspuns complet n (%)	34 (23,8)
Răspuns parțial n (%)	84 (58,7)
Durata răspunsului (luni)*	
Valoarea mediană, Î 95%	NE (51,3, NE)
Procentul de pacienți (%) cu durata răspunsului	
12 luni (Î 95%)	91,4 (84,6, 95,3)
24 luni (Î 95%)	84,1 (75,9, 89,7)

NE = nu se poate estima (*not estimable*)

*Durata mediană a urmăririi a fost de 39,4 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 32,3; 45,4)

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023.

Cancer tiroidian medular cu mutații RET - tratat anterior

Dintre pacienții care prezentau CTM cu mutații RET, înrolați în studiul LIBRETTO-001, 152 au fost tratați anterior cu cabozantinib și/sau vandetanib și au fost considerați eligibili pentru evaluarea eficacității. Vârsta mediană a pacienților a fost de 58 de ani (interval de vârstă 17-90 de ani); 1 pacient (0,7%) a avut vârsta sub 18 ani, 63,8% dintre pacienți au fost de sex masculin, 90,1% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 1,3 % de rasă mongoloidă, 1,3% de rasă negroidă. Statusul de performanță ECOG raportat a fost de 0-1 (92,7%) sau 2 (7,2%). O proporție de 98,0% dintre pacienți prezentau boală metastatică. Cea mai frecventă mutație a fost M918T (65,1%), urmată de mutații ale cisteinei din domeniul extracelular (15,8%). Toți pacienții (n=152) fuseseră tratați anterior cu un număr median de 2 regimuri de tratament sistemic și 27,6% (n = 42) au primit 3 sau mai multe regimuri anterioare de tratament sistemic.

Rezultatele cu privire la eficacitate pentru CTM cu mutații RET, tratat anterior, sunt rezumate în tabelul 11.

Tabelul 11 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC
N	152
Răspuns obiectiv (RC + RP)	
% (Î 95%)	77,6 (70,2; 84,0)
Răspuns complet, n (%)	19 (12,5)
Răspuns parțial, n (%)	99 (65,1)
Durata răspunsului (luni)*	
Mediana (Î 95%)	45,3 (33,6, NE)

Procentul de pacienți (%) cu durata răspunsului	
12 luni (ÎÎ 95%)	83,0 (74,6, 88,8)
24 luni (ÎÎ 95%)	66,4 (56,3, 74,7)

NE = nu se poate estima

*Durata mediană a urmăririi a fost de 38,3 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 23,0, 46,1).

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023.

Alte tumori solide pozitive pentru fuziunea RET

Eficacitatea a fost evaluată la 52 de pacienți cu tumori pozitive la fuziune RET, altele decât NSCLC și cancer tiroidian, care prezentau progresia bolii la sau după tratament sistemic anterior, sau care nu aveau opțiuni alternative satisfăcătoare de tratament. Vârsta mediană a fost de 54 ani (interval 21 până la 85); 51,9% au fost femei; 67,3% erau albi, 25,0% erau asiatici și 5,8% erau negri; statusul de performanță ECOG a fost 0-1 (92,3%) sau 2 (7,7%) și 96,2% dintre pacienți au avut boală metastatică. Patruzeci și șapte de pacienți (90,4%) au primit tratament sistemic anterior cu o mediană de 2 terapii sistemice anterioare (interval 0 până la 9) și 28,8% au primit 3 sau mai multe terapii sistemice anterioare. Niciun pacient nu a fost tratat anterior cu un inhibitor selectiv al RET. Cele mai frecvente tipuri de cancer au fost pancreatic (25%), de colon (25%) și glandă salivară (7,7%). Cei mai comuni parteneri de fuziune au fost NCOA4 (34,6%), CCDC6 (17,3%) și KIF5B (11,5%). Rezultatele privind eficacitatea pentru tumorile solide cu fuziune RET, altele decât NSCLC și cancerul tiroidian, sunt rezumate în Tabelul 12 și Tabelul 13.

Tabelul 12 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului

	Pacienți eligibili pentru obținerea eficacității Evaluarea IRC
N	52
Răspuns obiectiv (RC+RP)	
% (ÎÎ 95%)	44,2 (30,5, 58,7)
Răspuns complet n (%)	3 (5,8)
Răspuns parțial n (%)	20 (38,5)
Durata răspunsului (luni)*	
Mediana (ÎÎ 95%)	37,19 (13,3, NE)
Rata (%) duratei răspunsului	
≥ 6 luni (ÎÎ 95%)	84,7 (59,5, 94,8)
≥ 12 luni (ÎÎ 95%)	79 (53,1, 91,6)

* Durata mediană a urmăririi a fost de 28,55 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 11,2, 40,9)

NE = nu poate fi estimată

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023

Tabelul 13 LIBRETTO-001: Răspunsul obiectiv și durata răspunsului în funcție de tipul tumorii

Tipul tumourii	Pacienți (N = 52)	RRO (evaluare IRC)		DOR Interval (luni)
		n (%)	ÎÎ 95%	
Pancreatic	13	7 (53,8)	25,1, 80,8	2,50, 52,14
Colorectal	13	4 (30,8)	9,1, 61,4	1,84+, 13,31
Salivar	4	2 (50,0)	6,8, 93,2	5,72, 37,19

Colangiocarcinom	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	14,82
De tip primar, necunoscut	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	9,23
Sarcom	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	31,44+
Sân	2	PR, CR	NA	2,30+, 17,28
Xantogranulom	2	NE, NE ^a	NA	NA
Carcinom cutanat	2	NE, PR	NA	14,82+
Carcinoid	1	PR	NA	40,94+
Ovarian	1	PR	NA	28,55+
Carcinosarcom pulmonar	1	NE	NA	NA
Neuroendocrin rectal	1	NE	NA	NA
Intestin subțire	1	CR	NA	24,54
Neuroendocrin	1	PR	NA	3,54+
Cancer pulmonar cu celule mici	1	SD	NA	NA

+ denotă un răspuns continuu.

^a un pacient cu xantogranulom a avut o boală care nu a putut fi evaluată de IRC din cauza faptului că pielea este singurul loc al bolii. Pe baza evaluării investigatorului, acest pacient a avut RC.

Î = interval de încredere, RC = răspuns complet, DR = durata răspunsului, NA = nu se aplică, NE = neevaluabil, RRG = rata de răspuns obiectiv, RP = răspuns parțial, DS = boală stabilă.

Data limită a datelor: 13 ianuarie 2023

Datorită rarității cancerului cu fuziune RET, studiile au fost efectuate pe mai multe tipuri de tumori, cu un număr limitat de pacienți în unele tipuri de tumori, cauzând incertitudine în estimarea RRG pe tip de tumoră. RRG în populația totală poate să nu reflecte răspunsul așteptat într-un anumit tip de tumoră.

Copii și adolescenți

Începând cu 13 ianuarie 2023, 10 pacienți cu cancer tiroidian de fuziune RET pozitiv cu vârsta cuprinsă între 12 și 21 ani au fost tratați în LIBRETTO 121, un studiu de fază 1/2 în curs de desfășurare la copii și adolescenți cu o tumoare SNC solidă sau primară avansată care prezintă o modificare activă a RET. Dintre acești 10 pacienți, 8 pacienți aveau vârsta sub 18 ani. Dintre cei 10 pacienți, 4 au fost tratați anterior numai cu iod radioactiv, 2 au primit anterior terapie sistemică care nu a inclus iod radioactiv și 4 nu au fost tratați anterior cu nicio terapie sistemică. Pentru toți cei 10 pacienți, conform IRC, rata de răspuns obiectiv a fost de 60,0% (Î 95%: 26,2; 87,8). 3 pacienți au confirmat răspunsul complet, în timp ce 3 pacienți au confirmat răspunsul parțial.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu selpercatinib la pacienții cu vârsta de 6 luni sau mai mică, cu tumori solide (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu selpercatinib în una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu tumori solide recidivante/ refractare, inclusiv tumori solide cu fuziunea genei RET, cancer tiroidian medular cu mutații RET și alte tumori cu alterare/activare RET (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica selpercatinibului a fost evaluată la pacienți cu tumori solide avansate local sau metastazate cărora li s-au administrat doze de 160 mg de două ori pe zi, în absența unor indicații contrare. Valorile ASC și C_{max} ale selpercatinib la starea de echilibru au crescut într-o manieră liniară spre supra proporțională cu doza administrată, la doze cuprinse între 20 mg o dată pe zi și 240 mg de două ori pe zi.

Starea de echilibru a fost atinsă la aproximativ 7 zile și rata mediană de acumulare după administrarea a 160 mg de două ori pe zi a fost de 3,4 ori. Valoarea medie a C_{max} de selpercatinib la starea de echilibru [coeficient de variație (CV%)] a fost de 2980 (53%) ng/ml și $ASC_{0-24ore}$ a fost de 51600 (58%) ng*oră/ml.

Studiile *in vivo* indică faptul că selpercatinib este un inhibitor ușor al gp- P.

Studiile *in vitro* indică faptul că selpercatinib nu inhibă, nici nu induce activitatea CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6 la concentrații relevante clinic.

Studiile *in vitro* indică faptul că selpercatinib este un inhibitor al MATE1 și BCRP, dar nu și al OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP și MATE2-K la concentrații relevante clinic. Selpercatinib poate crește concentrațiile plasmatice ale creatininei, reducând secreția tubulară renală de creatinină prin inhibiția MATE1.

Formele farmaceutice capsule și comprimate de selpercatinib sunt bioechivalente.

Absorbție

După administrarea unei doze orale de 160 mg, Retsevmo a fost absorbit rapid, T_{max} fiind de aproximativ 2 ore. Media geometrică a biodisponibilității absolute după administrarea pe cale orală a fost de 73,2% (interval: 60,2-81,5%).

Efectul alimentelor

Comparativ cu valorile ASC și C_{max} pentru selpercatinib administrat în condiții de repaus alimentar, valoarea ASC a selpercatinibului a crescut cu 9% și C_{max} a scăzut cu 14% după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 160 mg cu o masă bogată în grăsimi, la subiecți sănătoși. Aceste modificări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic. Prin urmare, selpercatinib poate fi administrat împreună cu sau fără alimente.

Distribuție

Volumul mediu (CV%) de distribuție (V_{se}/F) al selpercatinibului, estimat pe baza analizei farmacocinetice populaționale, este de 203,1 (69%) L după administrarea acestuia pe cale orală la pacienți adulți. Selpercatinib se leagă în proporție de 96% de proteinele plasmatice umane *in vitro* și legarea este independentă de concentrație. Raportul dintre concentrația sanguină și cea plasmatică este de 0,7.

Metabolizare

Selpercatinib este metabolizat predominant pe calea CYP3A4. După administrarea pe cale orală a unei singure doze de selpercatinib de 160 mg, marcate radioactiv cu [^{14}C], la subiecți sănătoși, selpercatinib nemodificat s-a regăsit în proporție de 86% în componentele radioactive măsurate din plasmă.

Eliminare

După administrarea pe cale orală la pacienți adulți, clearance-ul (CL/F) mediu (CV%) al selpercatinibului este de 5,5 (45%) l/oră și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 26,5 ore. După administrarea pe cale orală a unei singure doze de selpercatinib de 160 mg, marcate radioactiv cu [^{14}C], la subiecți sănătoși, 69% (14% în formă nemodificată) din doza radiomarcată administrată a fost recuperată din materiile fecale și 24% (11,5% în formă nemodificată) a fost recuperată din urină.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta, sexul și greutatea corporală

Vârsta (interval: 12 până la 92 de ani) sau sexul subiecților nu a avut niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii Retsevmo. Pacienții cu o greutate corporală < 50 kg trebuie să înceapă tratamentul cu Retsevmo cu o doză de 120 mg de două ori pe zi, în timp ce pacienții cu greutatea corporală $\geq$ 50 kg vor începe tratamentul cu Retsevmo la o doză de 160 mg de două ori pe zi.

Insuficiența hepatică

Valoarea $\text{ASC}_{0-\infty}$ pentru selpercatinib a crescut cu 7% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și cu 32% la subiecții cu insuficiență hepatică moderată conform clasificării Child-Pugh. Astfel, expunerea la selpercatinib (ASC) în cazul subiecților cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (clasele Child-Pugh A și B) este comparabilă cu expunerea observată la subiecții sănătoși în contextul administrării unei doze de 160 mg.

Valoarea $\text{ASC}_{0-\infty}$ pentru selpercatinib a crescut cu 77% la subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Datele clinice privind siguranța selpercatinib la pacienți cu insuficiență hepatică severă sunt limitate. Prin urmare, se recomandă modificarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

În cadrul unui studiu de farmacologie clinică cu selpercatinib administrat în doză unică de 160 mg, expunerea (ASC) nu s-a modificat la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Pacienții cu boală renală în stadiu terminal (eGFR <15 ml/min) și cei care efectuează ședințe de dializă nu au fost studiați.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor de farmacocinetică limitate, $C_{\max}$ și ASC au fost similare la pacienții adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani, și adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pentru caracterizarea toxicității au fost derulate studii cu doze repetate administrate la șobolani tineri și adolescenți/adulți și porci miniaturali adolescenți/adulți. Organele țintă ale toxicității atât la șobolani, cât și la porcii miniaturali, au fost sistemul hematopoietic, țesuturile limfoide, limba, pancreasul, tractul gastrointestinal, cartilajul de creștere diafizo-epifizar și țesuturile organelor de reproducere masculine. În general, toxicitățile de la nivelul acestor organe au fost reversibile; excepțiile au fost toxicitatea testiculară la animalele tinere și adolescente/adulte și modificările cartilajului de creștere la șobolani tineri. Fenomene de toxicitate reversibilă au fost observate la nivelul ovarelor și tractului gastrointestinal doar la porcii miniaturali. La administrarea de doze mari, toxicitatea gastrointestinală s-a corelat cu morbidități, la expuneri în general mai scăzute decât cele determinate la om prin administrarea dozei recomandate. Într-un studiu efectuat la porci miniaturali, femelele au prezentat o ușoară creștere reversibilă a intervalului QTc, de aproximativ 12% comparativ cu grupul de control și

de 7% comparativ cu valorile anterioare administrării dozei. Organele țintă ale toxicității observate doar la șobolani au fost incisivii, ficatul, vaginul, plămânii, glandele Brunner și mineralizarea mai multor țesuturi asociată cu hiperfosfatemie. Aceste toxicități înregistrate la șobolani exclusiv la nivelul acestor organe au fost reversibile.

Toxicitate juvenilă

Expunerea la selpercatinib de aproximativ 0,5-2 ori mai mare decât expunerea la oamenii adulți a provocat mortalitate la șobolani cu vârsta mai mică de 21 de zile. O expunere comparabilă a fost bine tolerată la șobolani cu vârsta de 21 de zile și mai mult.

Șobolani tineri și adolescenți/adulți și purceluși adolescenți/adulți cu cartilaje de creștere deschise cărora li s-a administrat selpercatinib au prezentat modificări microscopice de hipertrofie, hiperplazie și displazie a cartilajului de creștere (fizice). La șobolani tineri, displazia de la cartilagiile de creștere a fost ireversibilă și asociată cu scăderea lungimii femurului și reduceri ale densității minerale osoase. Au fost observate modificări ale scheletului la o expunere echivalentă cu cea observată la pacienții adulți care au luat doza recomandată de 160 mg BID.

Șobolani masculi tineri cărora li s-a administrat selpercatinib și au atins vârsta reproductivă după încetarea administrării, au prezentat performanțe de reproducere scăzute atunci când s-au împerecheat cu femele de șobolan netratate. Scăderea indicilor de fertilitate și copulație, creșterea pierderilor pre și post-implantare și scăderea numărului de embrioni viabili au fost observate la o expunere de aproximativ 3,4 ori mai mare decât expunerea eficientă la adulți.

Genotoxicitate

Selpercatinib nu este genotoxic la administrarea în doze terapeutice. În cadrul unui test micronucleic *in vivo* efectuat la șobolani, selpercatinib a generat rezultate pozitive la concentrații de >7 ori mai mari decât C_{max} obținută cu doza de 160 mg administrată la om de două ori pe zi. În cadrul unui test micronucleic *in vitro* pe limfocite umane din sângele periferic, s-a observat un răspuns echivoc la o concentrație de aproximativ 485 de ori mai mare decât C_{max} cu doza administrată la om.

Mutageneză

Selpercatinib nu a cauzat mutații în cadrul unui test de mutagenitate pe bacterii.

Carcinogeneza

Nu au fost efectuate studii pe termen lung pentru evaluarea potențialului carcinogen al selpercatinibului.

Embriotoxicitate / teratogenitate

Pe baza datelor din studiile privind efectele asupra funcției de reproducere la animale și pe baza mecanismului său de acțiune, selpercatinib poate avea efecte nocive asupra fătului atunci când este administrat la femeile gravide. Administrarea selpercatinib la femele de șobolan gestante în perioada de organogeneză, la expuneri maternale aproximativ egale cu cele observate cu doza recomandată la om de 160 mg de două ori pe zi, a avut efecte letale asupra embrionilor și s-a soldat cu malformații congenitale.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Rezultatele studiilor efectuate pe șobolani și porci miniaturali sugerează faptul că selpercatinib ar putea afecta fertilitatea la masculi și femele.

Într-un studiu privind efectele asupra fertilității la șobolani masculi au fost observate fenomene dependente de doză de depleție a celulelor germinale și retenție a spermatozoidelor la niveluri subclinice ale expunerii bazate pe ASC (0,2 ori expunerea clinică cu doza recomandată la om).

Aceste efecte s-au corelat cu scăderea greutateii organelor, scăderea motilității spermatozoizilor și cu o creștere a numărului de spermatozoizi anormali, la niveluri de expunere bazate pe ASC de aproximativ două ori mai mari decât expunerea clinică cu doza recomandată la om. Modificările microscopice observate în studiile privind efectele asupra fertilității la șobolanii masculi au fost concordante cu efectele din studiile cu doze repetate administrate la șobolani și porci miniaturali, în cadrul cărora degenerescența testiculară ireversibilă și dependentă de doză s-a corelat cu reducerea numărului de spermatozoizi din lumenul epididimal la niveluri subclinice ale expunerii bazate pe ASC (0,1 până la 0,4 ori expunerea clinică cu doza recomandată la om).

Într-un studiu asupra fertilității și dezvoltării embrionare timpurii efectuat pe femele de șobolan au fost observate o reducere a numărului de cicluri estrale, precum și efecte embrioretale, la niveluri de expunere bazate pe ASC aproximativ egale cu expunerea clinică cu doza recomandată la om. În studii de evaluare a toxicității după doze repetate administrate la șobolani au fost observate mucificarea vaginală reversibilă cu cornificarea sporadică a celulelor și modificarea ciclurilor estrale la niveluri de expunere bazate pe ASC relevante din punct de vedere clinic. La porcii miniaturali au fost observate scăderi ale numărului de corpi luteali și/sau chisturi luteinice la niveluri subclinice ale expunerii bazate pe ASC (0,07 până la 0,3 ori expunerea clinică cu doza recomandată la om).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul comprimatului

Celuloză microcristalină
Manitol
Croscarmeloză sodică
Hidroxipropil celuloză
Stearyl fumarat de sodiu

Filmul comprimatului

Retsevmo 40 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid negru de fer (E172)

Retsevmo 80 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)

Retsevmo 120 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid negru de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Retseymo 160 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E171)

Macrogol

Talc

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din folie de aluminiu cu formare la rece (CFF) sigilate cu strat din folie de aluminiu. Fiecare ambalaj conține 30, 56 sau 60 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528BJ Utrecht

Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1527/012

EU/1/20/1527/013

EU/1/20/1527/014

EU/1/20/1527/015

EU/1/20/1527/016

EU/1/20/1527/017

EU/1/20/1527/018

EU/1/20/1527/019

EU/1/20/1527/020

EU/1/20/1527/021

EU/1/20/1527/022

EU/1/20/1527/023

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 februarie 2021

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 ianuarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele de depunere RPAS pentru acest medicament sunt stabilite la articolul 9 din Regulamentul (CE) nr. 507/2006 și, în consecință, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS la fiecare 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma, în continuare, eficacitatea și siguranța selpercatinib în tratamentul pacienților cu cancer tiroidian cu fuziunea genei RET, pozitiv la tratamentul sistemic, DAPP trebuie să prezinte datele finale pentru studiul LIBRETTO-121.	30 iunie 2025
Pentru a confirma, în continuare, eficacitatea și siguranța selpercatinib în tratamentul pacienților cu cancer tiroidian cu fuziunea genei RET, DAPP trebuie să prezinte datele finale din cohorta 2 a studiului pivotal LIBRETTO-001.	31 decembrie 2025
Pentru a confirma, în continuare, eficacitatea și siguranța selpercatinib în tratamentul pacienților cu tumori solide cu fuziune RET, altele decât NSCLC și cancerul tiroidian, DAPP trebuie să prezinte datele finale de la pacienții cu tumori solide RET pozitive, altele decât NSCLC și cancer tiroidian, înrolați în studiul pivot LIBRETTO-001.	31 decembrie 2025

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**FLACON DIN PLASTIC - CUTII PENTRU CAPSULE DE 40 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 40 mg capsule
selpercatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține selpercatinib 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina în mod corespunzător conținutul nefolosit.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1527/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Retsevmo 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON DIN PLASTIC - ETICHETA FLACONULUI PENTRU CAPSULE DE 40 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 40 mg capsule
selpercatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține selpercatinib 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se utiliza dacă sigiliul interior este rupt.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina în mod corespunzător conținutul nefolosit.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Lilly

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1527/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU BLISTERE - CUTII PENTRU CAPSULE DE 40 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 40 mg capsule
selpercatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține selpercatinib 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 capsule
42 capsule
56 capsule
168 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în mod corespunzător conținutul nefolositor.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Retsevmo 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

CUTIE CU BLISTERE -BLISTER DE TIP CARD PENTRU CAPSULE DE 40 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Retsevmo 40 mg capsule
selpercatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

dimineața

seara

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

CUTIE CU BLISTERE -BLISTER CARE VA FI INTRODUS ÎN INTERIORUL BLISTERULUI DE TIP CARD PENTRU CAPSULE DE 40 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Retsevmo 40 mg
selpercatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**FLACON DIN PLASTIC - CUTII PENTRU CAPSULE DE 80 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 80 mg capsule
selpercatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține selpercatinib 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule
120 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina în mod corespunzător conținutul nefolosit.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1527/002 (60 capsule)
EU/1/20/1527/003 (120 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Retsevm 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON DIN PLASTIC - ETICHETA FLACONULUI PENTRU CAPSULE DE 80 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 80 mg capsule
selpercatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține selpercatinib 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule
120 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se utiliza dacă sigiliul interior este rupt.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în mod corespunzător conținutul nefolosit.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Lilly

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1527/002 (60 capsule)

EU/1/20/1527/003 (120 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTII CU BLISTERE - CUTII PENTRU CAPSULE DE 80 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 80 mg capsule
selpercatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține selpercatinib 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 capsule
28 capsule
56 capsule
112 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în mod corespunzător conținutul nefolosit.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

CUTIE CU BLISTERE -BLISTER DE TIP CARD PENTRU CAPSULE DE 80 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Retsevmo 80 mg capsule
selpercatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

dimineața

seara

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

CUTIE CU BLISTERE -BLISTER CARE VA FI INTRODUS ÎN INTERIORUL BLISTERULUI DE TIP CARD PENTRU CAPSULE DE 80 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Retsevmo 80 mg
selpercatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTII PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 40 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Retsevmo 40 mg comprimate filmate
selpercatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține selpercatinib 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în mod corespunzător conținutul nefolosit.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Țările de Jos.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1527/012 (30 comprimate filmate)

EU/1/20/1527/013 (56 comprimate filmate)

EU/1/20/1527/014 (60 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Retsevmo 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 40 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Retsevmo 40 mg comprimate
selpercatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTII PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 80 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 80 mg comprimate filmate
selpercatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține selpercatinib 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în mod corespunzător conținutul nefolosit.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Țările de Jos.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1527/015 (30 comprimate filmate)

EU/1/20/1527/016 (56 comprimate filmate)

EU/1/20/1527/017 (60 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 80 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Retsevmo 80 mg comprimate
selpercatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTII PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 120 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Retsevmo 120 mg comprimate filmate
selpercatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține selpercatinib 120 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în mod corespunzător conținutul nefolosit.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Țările de Jos.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1527/018 (30 comprimate filmate)

EU/1/20/1527/019 (56 comprimate filmate)

EU/1/20/1527/020 (60 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Retsevmo 120 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 120 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Retsevmo 120 mg comprimate
selpercatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTII PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 160 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 160 mg comprimate filmate
selpercatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține selpercatinib 160 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în mod corespunzător conținutul nefolosit.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Țările de Jos.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1527/021 (30 comprimate filmate)

EU/1/20/1527/022 (56 comprimate filmate)

EU/1/20/1527/023 (60 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Retsevmo 160 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 160 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Retsevmo 160 mg comprimate
selpercatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Retsevmo 40 mg capsule

Retsevmo 80 mg capsule

selpercatinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Acest prospect a fost redactat ca și când persoana care ia medicamentul ar citi prospectul. Dacă administrați acest medicament copilului dumneavoastră, vă rugăm să înlocuiți „dumneavoastră” cu „copilul dumneavoastră” pe parcursul întregului document.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Retsevmo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Retsevmo
3. Cum să luați Retsevmo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Retsevmo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Retsevmo și pentru ce se utilizează

Retsevmo este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă selpercatinib.

Este utilizat pentru a trata următoarele tipuri de cancer care sunt cauzate de anumite modificări anormale la nivelul genei *RET* și care s-au răspândit în organism și/sau nu mai pot fi eliminate prin intervenție chirurgicală:

- Un tip de cancer la plămâni, denumit cancer pulmonar fără celule mici, la adulți care nu au fost tratați anterior cu un medicament inhibitor RET.
- Cancer tiroidian (de orice tip) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, dacă tratamentul cu iod radioactiv, dacă a fost administrat, nu a reușit să vă controleze cancerul.
- Un tip rar de cancer tiroidian denumit cancer tiroidian medular, la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.
- Tumori solide (cancer) în alte părți ale corpului, la adulți, după ce terapiile anterioare nu au reușit să controleze cancerul.

Pentru a se asigura că Retsevmo este potrivit pentru dumneavoastră, medicul dumneavoastră va efectua un test prin care va verifica dacă tumora dumneavoastră conține o mutație la nivelul genei *RET*.

Cum funcționează Retsevmo

La pacienții ale căror tumori conțin o variantă modificată a genei *RET*, modificarea la nivelul genei determină organismul să producă o proteină RET anormală, care poate conduce la creșterea

necontrolată a celulelor și a cancerului. Retsevmo blochează activitatea proteinei RET anormale și, astfel, poate încetini sau opri evoluția cancerului. Poate, de asemenea, ajuta la reducerea tumorii.

Dacă aveți orice fel de întrebări legate de modul în care acționează Retsevmo sau despre motivul din care este prescris acest medicament pentru dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Retsevmo

Nu luați Retsevmo

- dacă sunteți alergic la selpercatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Retsevmo:

- Dacă aveți probleme pulmonare sau de respirație, altele decât cancerul pulmonar.
- Dacă aveți tensiune arterială mare.
- Dacă, în urma efectuării unei electrocardiografe (ECG), vi s-a spus că aveți o anomalie a ritmului cardiac denumită prelungire a intervalului QT.
- Dacă aveți probleme cu tiroida sau cu valoarea din sânge a hormonilor tiroidieni.
- Retsevmo poate afecta fertilitatea la femei și bărbați și, prin urmare, capacitatea dumneavoastră de a avea copii. Discutați cu medicul dacă acest lucru reprezintă o problemă pentru dumneavoastră.
- Dacă ați avut recent vreo sângerare semnificativă.

Retsevmo poate cauza reacții de hipersensibilitate cum sunt febră, erupții trecătoare pe piele și durere. Dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. După ce vă va evalua simptomele, medicul dumneavoastră vă poate cere să luați corticosteroizi până când vi se ameliorează simptomele.

O descompunere rapidă a celulelor canceroase (sindrom de liză tumorală, TLS) poate apărea atunci când luați Retsevmo. Acest lucru poate cauza bătăi neregulate ale inimii, insuficiență renală sau rezultate anormale ale testelor de sânge. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți antecedente de probleme cu rinichii sau tensiune arterială scăzută, deoarece acest lucru poate crește riscurile asociate cu TLS.

Retsevmo poate cauza creșterea neregulată sau apariția de leziuni în articulația șoldului la copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani). Dacă aveți durere la nivelul șoldului sau genunchiului, sau aveți un mers șchiopătat inexplicabil, discutați cu medicul dumneavoastră.

Citiți pct. 4 „Reacții adverse posibile” și discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice fel de simptome.

Ce va verifica medicul dumneavoastră înainte de începerea și pe durata tratamentului

- Retsevmo poate provoca inflamație severă, care pune viața în pericol sau letală, a plămânilor. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza înainte și în timpul tratamentului cu Retsevmo pentru apariția simptomelor. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice simptom de probleme pulmonare, inclusiv dificultăți în respirație, tuse și temperatură crescută.
- Retsevmo poate influența tensiunea arterială. Vi se va măsura tensiunea arterială înainte de a începe tratamentul cu Retsevmo și pe parcursul acestuia.
- Retsevmo poate afecta modul de funcționare a ficatului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă începeți să aveți simptome ale unor probleme ale ficatului, cum sunt: icter (îngălbenirea pielii și ochilor), pierderea poftei de mâncare, greață sau vărsături, sau durere în partea superioară dreaptă a regiunii stomacului.
- Retsevmo poate cauza anomalii vizibile pe ECG. Vi se va efectua o ECG înaintea începerii și pe durata tratamentului cu Retsevmo. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți stări de leșin, deoarece acestea pot fi un simptom de anomalii ECG.

- Retsevmo poate afecta modul în care vă funcționează tiroida. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza funcția tiroidiană înainte și în timpul tratamentului cu Retsevmo.
- Vi se vor efectua în mod regulat teste de sânge anterior și pe durata tratamentului cu Retsevmo pentru a vi se verifica funcția ficatului și nivelul electroliților (cum sunt sodiu, potasiu, magneziu și calciu) din sângele dumneavoastră.
- Dacă aveți vârsta sub 18 ani, medicul dumneavoastră v-ar putea monitoriza creșterea pe parcursul tratamentului. Dacă aveți durere la nivelul șoldului și genunchilor, sau altă durere la nivelul picioarelor, spuneți medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Retsevmo nu este destinat utilizării la pacienți cu vârsta sub 18 ani în cancerul pulmonar.

Indicațiile pentru cancer tiroidian (inclusiv cancerul tiroidian medular) nu acoperă utilizarea la copii cu vârsta sub 12 ani.

Retsevmo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente.

În mod deosebit, înainte de a începe tratamentul cu Retsevmo, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați următoarele:

- medicamente care pot crește concentrația de Retsevmo în sânge:
 - o Claritromicină (antibiotic utilizat pentru tratarea infecțiilor bacteriene)
 - o Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice)
 - o Atazanavir, ritonavir, cobicistat (utilizate pentru tratarea infecției cu HIV/SIDA)
- medicamente care pot diminua eficacitatea Retsevmo:
 - o Carbamazepină (antiepileptic utilizat pentru tratarea convulsiilor sau crizelor epileptice, nevralgiilor, tulburării bipolare)
 - o Rifampicină (utilizată pentru tratarea tuberculozei (TBC) și a altor infecții)
 - o Sunătoare (plantă medicinală utilizată pentru tratarea formelor ușoare de depresie și anxietate)
 - o Omeprazol, lansoprazol sau alți inhibitori de pompă de protoni utilizați pentru tratarea arsurilor gastrice, ulcerelor gastrice și refluxului gastroesofagian. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, trebuie să administrați Retsevmo cu ocazia unei mese principale
 - o Ranitidină, famotidină sau alte blocante ale receptorului H2 care sunt utilizate pentru tratarea ulcerelor gastrice și a refluxului gastroesofagian. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, trebuie să le administrați la 2 ore după ce ați luat Retsevmo
- medicamente a căror concentrație în sânge poate fi crescută de Retsevmo:
 - o Repaglinidă (utilizată pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2 și controlul valorii zahărului din sânge)
 - o Dasabuvir (utilizat pentru tratarea hepatitei C)
 - o Selexipag (utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare)
 - o Digoxin (utilizat pentru tratarea tulburărilor cardiace)
 - o Lovastatină și simvastatină (utilizate pentru a trata colesterolul crescut)
 - o Dabigatran (utilizat pentru prevenirea și tratarea cheagurilor de sânge)
- medicamente care pot fi mai puțin eficiente atunci când sunt luate împreună cu Retsevmo:
 - o Levotiroxină (utilizată pentru a trata hipotiroidismul)

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați Retsevmo pe durata sarcinii, deoarece nu se cunoaște efectul acestuia asupra fătului.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați pe durata tratamentului cu Retsevmo, deoarece Retsevmo poate fi dăunător pentru sugarul alăptat. Nu se cunoaște dacă Retsevmo se excretă în laptele matern. Nu trebuie să alăptați timp de minimum încă o săptămână după administrarea ultimei doze de Retsevmo.

Contracepția

Este recomandat ca femeile să evite să rămână gravide și ca bărbații să nu procreze pe durata tratamentului cu Retsevmo, deoarece acest medicament poate dăuna copilului. Dacă există orice posibilitate ca o persoană care ia acest medicament să poată rămâne gravidă sau procrea, aceasta trebuie să utilizeze metode adecvate de contracepție pe durata tratamentului și timp de cel puțin încă o săptămână după administrarea ultimei doze de Retsevmo.

Fertilitatea

Retsevmo vă poate afecta capacitatea de a avea copii. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru a solicita sfaturi despre conservarea fertilității înainte de tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie să fiți deosebit de atent(ă) atunci când conduceți vehicule și folosiți utilaje deoarece este posibil să aveți stări de oboseală sau amețală în timpul tratamentului cu Retsevmo.

3. Cum să luați Retsevmo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul sau farmacistul, în doza prescrisă pentru dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Cât de mult să luați

Medicul vă va prescrie doza care este cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Doza maximă recomandată este după cum urmează:

- Mai puțin de 50 kg greutate corporală: 120 mg de două ori pe zi.
- 50 kg greutate corporală sau mai mult: 160 mg de două ori pe zi.

Retsevmo se administrează de două ori pe zi, la aproximativ aceleași ore în fiecare zi, de preferat dimineața și seara.

Dacă aveți anumite reacții adverse în timpul tratamentului cu Retsevmo, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza, vă poate întrerupe temporar tratamentul sau vă poate opri definitiv tratamentul.

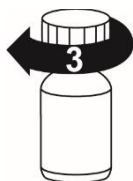
Puteți să administrați capsulele împreună cu sau fără alimente. Înghițiți capsula întreagă, cu un pahar de apă. Nu mestecați, zdrobiți sau divizați capsula înainte de înghițire.

Retsevmo este disponibil în blistere și în flacoane. Flaconul este protejat printr-un capac din plastic cu filet:

Pentru a deschide flaconul, apăsați pe capacul din plastic, răsucindu-l în același timp în sens contrar acelor de ceasornic, după cum este ilustrat în imagine.



Pentru a închide flaconul, răsuciți strâns capacul în sensul acelor de ceasornic.

**Dacă luați mai mult Retsevmo decât trebuie**

Dacă luați prea multe capsule sau dacă o altă persoană ia medicamentul dumneavoastră, contactați un medic sau spital pentru recomandări. Poate fi necesar tratamentul medical.

Dacă uitați să luați o doză de Retsevmo

Dacă aveți vărsături după ce ați luat o doză sau uitați să luați o doză, luați doza următoare la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată sau eliminată prin vărsături.

Dacă încetați să luați Retsevmo

Nu încetați să luați Retsevmo decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă astfel.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, și acest medicament poate cauza reacții adverse, chiar dacă nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în oricare din următoarele situații:

- Probleme pulmonare sau respiratorii, altele decât cancerul pulmonar, cu simptome precum dificultăți de respirație, tuse și creșterea temperaturii (care pot afecta mai mult de 1 din 10 de persoane)
- Probleme ale ficatului (care pot afecta peste 1 din 10 persoane și se pot corela cu rezultate anormale la testele de sânge cu privire la funcția ficatului, cum sunt creșterea valorilor enzimelor ficatului), inclusiv: îngălbenirea pielii și ochilor (icter), urină închisă la culoare, pierderea poftei de mâncare, greață sau vărsături sau durere în partea superioară dreaptă a regiunii stomacului
- Reacție alergică manifestată de obicei prin febră, durere musculară și la nivelul articulațiilor, urmată de apariția unei erupții trecătoare pe piele (care poate afecta până la 1 din 10 persoane)
- Tensiunea arterială mare (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- Sângerare asociată cu simptome cum este tuse cu sânge

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse următoare:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Nivel scăzut al calciului în sânge
- Scăderea numărului de celule albe în sânge (de exemplu, limfocite, neutrofile, etc)
- Nivel scăzut al albuminei în sânge
- Acumulare de lichide în corp care poate cauza umflarea mâinilor sau gleznelor (edeme)
- Diaree
- Teste care arată creșterea nivelului de creatinină în sânge, ceea ce poate indica faptul că rinichii nu lucrează normal (tulburări renale)
- Senzație de oboseală sau extenuare
- Uscăciunea gurii
- Nivel scăzut al sodiului în sânge
- Scăderea numărului de trombocite din sânge, care poate cauza sângerare și învinețire

- Erupție trecătoare pe piele
- Durere la nivelul abdomenului
- Constipație
- Niveluri scăzute ale hemoglobinei, care pot cauza anemie
- Niveluri scăzute de magneziu în sânge
- Greață (senzație de rău)
- Durere de cap
- Vărsături
- Simptome de sângerare
- Impotență
- Scăderea poftei de mâncare
- Rezultate ECG anormale
- Niveluri scăzute ale potasiului în sânge
- Amețeală
- Infecții ale tractului urinar
- Febră sau temperatură crescută
- Inflamație a mucoasei gurii
- Scăderea activității glandei tiroidei

Frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 100 de persoane)

- Lichidul limfatic se poate acumula în mucoasa plămânilor sau în cavitatea abdominală, ceea ce poate cauza probleme la respirație sau mărirea abdomenului
- Creștere neregulată a articulației șoldului, sau leziuni care cauzează durere sau mers șchiopătat la pacienții cu vârsta < 18 ani

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Retsevmo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului sau blisterul de tip card și cutie după literele EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că sigiliul interior este rupt sau prezintă semne de manipulare frauduloasă.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Retsevmo

Substanța activă este selpercatinib. Fiecare capsulă conține selpercatinib 40 mg sau 80 mg.

Celelalte componente sunt:

- Conținutul capsulei: dioxid de siliciu coloidal anhidru, celuloză microcristalină
- Învelișul capsulei de 40 mg: gelatină, dioxid de titan (E171) și oxid de fer (E172).
- Învelișul capsulei de 80 mg: gelatină, dioxid de titan (E171) și albastru strălucitor FCF (E133).
- Cerneala neagră: Shellac, etanol (96%), alcool izopropilic, butanol, propilenglicol, apă distilată, soluție de amoniac (concentrată), hidroxid de potasiu, oxid negru de fer.

Cum arată Retsevmo și conținutul ambalajului

Retsevmo 40 mg este furnizat sub formă de capsule opace, de culoare gri, inscripționate cu „Lilly”, „3977” și „40 mg” cu negru.

Retsevmo 80 mg este furnizat sub formă de capsule opace, de culoare albastră, inscripționate cu „Lilly”, „2980” și „80 mg” cu negru.

Retsevmo este disponibil în flacon din plastic, opac, de culoare albă, cu un capac de plastic cu filet, care conține 60 capsule de 40 mg și flacon conținând 60 sau 120 capsule de 80 mg. Fiecare cutie conține un flacon.

Retsevmo este disponibil în cutii cu blistere care conțin 14, 42, 56 sau 168 capsule de 40 mg și 14, 28, 56 sau 112 capsule de 80 mg.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

España

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

Franța

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

Hrvatska

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

Irlanda

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

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

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru pacient

Retsevmo 40 mg comprimate filmate
Retsevmo 80 mg comprimate filmate
Retsevmo 120 mg comprimate filmate
Retsevmo 160 mg comprimate filmate
selpercatinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Acest prospect a fost redactat ca și când persoana care ia medicamentul ar citi prospectul. Dacă administrați acest medicament copilului dumneavoastră, vă rugăm să înlocuiți „dumneavoastră” cu „copilul dumneavoastră” pe parcursul întregului document.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Retsevmo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Retsevmo
3. Cum să luați Retsevmo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Retsevmo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Retsevmo și pentru ce se utilizează

Retsevmo este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă selpercatinib.

Este utilizat pentru a trata următoarele tipuri de cancer care sunt cauzate de anumite modificări anormale la nivelul genei *RET* și care s-au răspândit în organism și/sau nu mai pot fi eliminate prin intervenție chirurgicală:

- Un tip de cancer la plămâni, denumit cancer pulmonar fără celule mici, la adulți care nu au fost tratați anterior cu un medicament inhibitor RET.
- Cancer tiroidian (de orice tip) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, dacă tratamentul cu iod radioactiv, dacă a fost administrat, nu a reușit să vă controleze cancerul.
- Un tip rar de cancer tiroidian denumit cancer tiroidian medular, la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.
- Tumori solide (cancer) în alte părți ale corpului, la adulți, după ce terapiile anterioare nu au reușit să controleze cancerul.

Pentru a se asigura că Retsevmo este potrivit pentru dumneavoastră, medicul dumneavoastră va efectua un test prin care va verifica dacă tumora dumneavoastră conține o mutație la nivelul genei *RET*.

Cum funcționează Retsevmo

La pacienții ale căror tumori conțin o variantă modificată a genei *RET*, modificarea la nivelul genei determină organismul să producă o proteină RET anormală, care poate conduce la creșterea necontrolată a celulelor și a cancerului. Retsevmo blochează activitatea proteinei RET anormale și, astfel, poate încetini sau opri evoluția cancerului. Poate, de asemenea, ajuta la reducerea tumorii.

Dacă aveți orice fel de întrebări legate de modul în care acționează Retsevmo sau despre motivul din care este prescris acest medicament pentru dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Retsevmo

Nu luați Retsevmo

- dacă sunteți alergic la selpercatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Retsevmo:

- Dacă aveți probleme pulmonare sau de respirație, altele decât cancerul pulmonar.
- Dacă aveți tensiune arterială mare.
- Dacă, în urma efectuării unei electrocardiografe (ECG), vi s-a spus că aveți o anomalie a ritmului cardiac denumită prelungire a intervalului QT.
- Dacă aveți probleme cu tiroida sau cu valoarea din sânge a hormonilor tiroidieni.
- Retsevmo poate afecta fertilitatea la femei și bărbați și, prin urmare, capacitatea dumneavoastră de a avea copii. Discutați cu medicul dacă acest lucru reprezintă o problemă pentru dumneavoastră.
- Dacă ați avut recent vreo sângerare semnificativă.

Retsevmo poate cauza reacții de hipersensibilitate cum sunt febră, erupții trecătoare pe piele și durere. Dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. După ce vă va evalua simptomele, medicul dumneavoastră vă poate cere să luați corticosteroizi până când vi se ameliorează simptomele.

O descompunere rapidă a celulelor canceroase (sindrom de liză tumorală, TLS) poate apărea atunci când luați Retsevmo. Acest lucru poate cauza bătăi neregulate ale inimii, insuficiență renală sau rezultate anormale ale testelor de sânge. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți antecedente de probleme cu rinichii sau tensiune arterială scăzută, deoarece acest lucru poate crește riscurile asociate cu TLS.

Retsevmo poate cauza creșterea neregulată sau apariția de leziuni în articulația șoldului la copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani). Dacă aveți durere la nivelul șoldului sau genunchiului, sau aveți un mers șchiopătat inexplicabil, discutați cu medicul dumneavoastră.

Citiți pct. 4 „Reacții adverse posibile” și discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice fel de simptome.

Ce va verifica medicul dumneavoastră înainte de începerea și pe durata tratamentului

- Retsevmo poate provoca inflamație severă, care pune viața în pericol sau letală, a plămânilor. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza înainte și în timpul tratamentului cu Retsevmo pentru apariția simptomelor. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice simptom de probleme pulmonare, inclusiv dificultăți în respirație, tuse și temperatură crescută.
- Retsevmo poate influența tensiunea arterială. Vi se va măsura tensiunea arterială înainte de a începe tratamentul cu Retsevmo și pe parcursul acestuia.
- Retsevmo poate afecta modul de funcționare a ficatului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă începeți să aveți simptome ale unor probleme ale ficatului, cum sunt: icter (îngălbenirea pielii și ochilor), pierderea poftei de mâncare, greață sau vărsături, sau durere în partea superioară dreaptă a regiunii stomacului.

- Retsevmo poate cauza anomalii vizibile pe ECG. Vi se va efectua o ECG înainte începerii și pe durata tratamentului cu Retsevmo. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți stări de leșin, deoarece acestea pot fi un simptom de anomalii ECG.
- Retsevmo poate afecta modul în care vă funcționează tiroida. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza funcția tiroidiană înainte și în timpul tratamentului cu Retsevmo.
- Vi se vor efectua în mod regulat teste de sânge anterior și pe durata tratamentului cu Retsevmo pentru a vi se verifica funcția ficatului și nivelul electroliților (cum sunt sodiu, potasiu, magneziu și calciu) din sângele dumneavoastră.
- Dacă aveți vârsta sub 18 ani, medicul dumneavoastră v-ar putea monitoriza creșterea pe parcursul tratamentului. Dacă aveți durere la nivelul șoldului și genunchilor, sau altă durere la nivelul picioarelor, spuneți medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Retsevmo nu este destinat utilizării la pacienți cu vârsta sub 18 ani în cancerul pulmonar.

Indicațiile pentru cancer tiroidian (inclusiv cancerul tiroidian medular) nu acoperă utilizarea la copii cu vârsta sub 12 ani.

Retsevmo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente.

În mod deosebit, înainte de a începe tratamentul cu Retsevmo, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați următoarele:

- medicamente care pot crește concentrația de Retsevmo în sânge:
 - o Claritromicină (antibiotic utilizat pentru tratarea infecțiilor bacteriene)
 - o Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice)
 - o Atazanavir, ritonavir, cobicistat (utilizate pentru tratarea infecției cu HIV/SIDA)
- medicamente care pot diminua eficacitatea Retsevmo:
 - o Carbamazepină (antiepileptic utilizat pentru tratarea convulsiilor sau crizelor epileptice, nevralgiilor, tulburării bipolare)
 - o Rifampicină (utilizată pentru tratarea tuberculozei (TBC) și a altor infecții)
 - o Sunătoare (plantă medicinală utilizată pentru tratarea formelor ușoare de depresie și anxietate)
 - o Omeprazol, lansoprazol sau alți inhibitori de pompă de protoni utilizați pentru tratarea arsurilor gastrice, ulcerelor gastrice și refluxului gastroesofagian. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, trebuie să administrați Retsevmo cu ocazia unei mese principale
 - o Ranitidină, famotidină sau alte blocante ale receptorului H2 care sunt utilizate pentru tratarea ulcerelor gastrice și a refluxului gastroesofagian. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, trebuie să le administrați la 2 ore după ce ați luat Retsevmo
- medicamente a căror concentrație în sânge poate fi crescută de Retsevmo:
 - o Repaglinidă (utilizată pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2 și controlul valorii zahărului din sânge)
 - o Dasabuvir (utilizat pentru tratarea hepatitei C)
 - o Selexipag (utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare)
 - o Digoxin (utilizat pentru tratarea tulburărilor cardiace)
 - o Lovastatină și simvastatină (utilizate pentru a trata colesterolul crescut)
 - o Dabigatran (utilizat pentru prevenirea și tratarea cheagurilor de sânge)
- medicamente care pot fi mai puțin eficiente atunci când sunt luate împreună cu Retsevmo:
 - o Levotiroxină (utilizată pentru a trata hipotiroidismul)

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați Retsevmo pe durata sarcinii, deoarece nu se cunoaște efectul acestuia asupra fătului.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați pe durata tratamentului cu Retsevmo, deoarece Retsevmo poate fi dăunător pentru sugarul alăptat. Nu se cunoaște dacă Retsevmo se excretă în laptele matern. Nu trebuie să alăptați timp de minimum încă o săptămână după administrarea ultimei doze de Retsevmo.

Contracepția

Este recomandat ca femeile să evite să rămână gravide și ca bărbații să nu procreeze pe durata tratamentului cu Retsevmo, deoarece acest medicament poate dăuna copilului. Dacă există orice posibilitate ca o persoană care ia acest medicament să poată rămâne gravidă sau procrea, aceasta trebuie să utilizeze metode adecvate de contracepție pe durata tratamentului și timp de cel puțin încă o săptămână după administrarea ultimei doze de Retsevmo.

Fertilitatea

Retsevmo vă poate afecta capacitatea de a avea copii. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru a solicita sfaturi despre conservarea fertilității înainte de tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie să fiți deosebit de atent(ă) atunci când conduceți vehicule și folosiți utilaje deoarece este posibil să aveți stări de oboseală sau amețală în timpul tratamentului cu Retsevmo.

Retsevmo conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Retsevmo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul sau farmacistul, în doza prescrisă pentru dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Cât de mult să luați

Medicul vă va prescrie doza care este cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Doza maximă recomandată este după cum urmează:

- Mai puțin de 50 kg greutate corporală: 120 mg de două ori pe zi.
- 50 kg greutate corporală sau mai mult: 160 mg de două ori pe zi.

Retsevmo se administrează de două ori pe zi, la aproximativ aceleași ore în fiecare zi, de preferat dimineața și seara.

Dacă aveți anumite reacții adverse în timpul tratamentului cu Retsevmo, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza, vă poate întrerupe temporar tratamentul sau vă poate opri definitiv tratamentul.

Puteți să administrați comprimatele împreună cu sau fără alimente. Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar de apă. Nu mestecați, zdrobiți sau divizați comprimatul înainte de înghițire, pentru a vă asigura că luați doza corectă.

În cazul în care aveți dificultăți la înghițirea comprimatelor mai mari întregi, discutați cu medicul dumneavoastră despre administrarea mai multor comprimate mai mici pentru a obține doza prescrisă.

Dacă luați mai mult Retsevmo decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate sau dacă o altă persoană ia medicamentul dumneavoastră, contactați un medic sau spital pentru recomandări. Poate fi necesar tratamentul medical.

Dacă uitați să luați o doză de Retsevmo

Dacă aveți vărsături după ce ați luat o doză sau uitați să luați o doză, luați doza următoare la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată sau eliminată prin vărsături.

Dacă încetați să luați Retsevmo

Nu încetați să luați Retsevmo decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă astfel.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, și acest medicament poate cauza reacții adverse, chiar dacă nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în oricare din următoarele situații:

- Probleme pulmonare sau respiratorii, altele decât cancerul pulmonar, cu simptome precum dificultăți de respirație, tuse și creșterea temperaturii (care pot afecta mai mult de 1 din 10 de persoane)
- Probleme ale ficatului (care pot afecta peste 1 din 10 persoane și se pot corela cu rezultate anormale la testele de sânge cu privire la funcția ficatului, cum sunt creșterea valorilor enzimelor ficatului), inclusiv: îngălbenirea pielii și ochilor (icter), urină închisă la culoare, pierderea poftei de mâncare, greață sau vărsături sau durere în partea superioară dreaptă a regiunii stomacului
- Reacție alergică manifestată de obicei prin febră, durere musculară și la nivelul articulațiilor, urmată de apariția unei erupții trecătoare pe piele (care poate afecta până la 1 din 10 persoane)
- Tensiunea arterială mare (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- Sângerare asociată cu simptome cum este tuse cu sânge

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse următoare:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Nivel scăzut al calciului în sânge
- Scăderea numărului de celule albe în sânge (de exemplu, limfocite, neutrofile, etc)
- Nivel scăzut al albuminei în sânge
- Acumulare de lichide în corp care poate cauza umflarea mâinilor sau gleznelor (edeme)
- Diaree
- Teste care arată creșterea nivelului de creatinină în sânge, ceea ce poate indica faptul că rinichii nu lucrează normal (tulburări renale)
- Senzație de oboseală sau extenuare
- Uscăciunea gurii
- Nivel scăzut al sodiului în sânge
- Scăderea numărului de trombocite din sânge, care poate cauza sângerare și învinețire
- Erupție trecătoare pe piele
- Durere la nivelul abdomenului
- Constipație
- Niveluri scăzute ale hemoglobinei, care pot cauza anemie
- Niveluri scăzute de magneziu în sânge

- Greață (senzație de rău)
- Durere de cap
- Vărsături
- Simptome de sângerare
- Impotență
- Scăderea poftei de mâncare
- Rezultate ECG anormale
- Niveluri scăzute ale potasiului în sânge
- Amețeală
- Infecții ale tractului urinar
- Febră sau temperatură crescută
- Inflamație a mucoasei gurii
- Scăderea activității glandei tiroidei

Frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 100 de persoane)

- Lichidul limfatic se poate acumula în mucoasa plămânilor sau în cavitatea abdominală, ceea ce poate cauza probleme la respirație sau mărirea abdomenului
- Creștere neregulată a articulației șoldului, sau leziuni care cauzează durere sau mers șchiopătat la pacienții cu vârsta < 18 ani

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Retsevmo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că sigiliul interior este rupt sau prezintă semne de manipulare frauduloasă.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Retsevmo

Substanța activă este selpercatinib. Fiecare comprimat filmat conține selpercatinib 40, 80, 120 sau 160 mg.

Celelalte componente sunt:

- Conținutul comprimatului: celuloză microcristalină, manitol, croscarmeloză sodică, hidroxipropilceluloză, stearil fumarat de sodiu,
- Filmul comprimatului: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid roșu de fer (E172) [doar pentru comprimate de 80 mg, 120 mg și 160 mg] și oxid negru de fer (E172) [doar pentru comprimate de 40 mg, 80 mg și 120 mg].

Cum arată Retsevmo și conținutul ambalajului

Retsevmo 40 mg este furnizat sub formă de comprimate filmate, de culoare gri deschis, rotunde, marcate cu „5340” pe o față și cu „Ret 40” pe cealaltă față.

Retsevmo 80 mg este furnizat sub formă de comprimate filmate, de culoare roșu-mov închis, rotunde, marcate cu „6082” pe o față și cu „Ret 80” pe cealaltă față.

Retsevmo 120 mg este furnizat sub formă de comprimate filmate, de culoare mov deschis, rotunde, marcate cu „6120” pe o față și cu „Ret 120” pe cealaltă față.

Retsevmo 160 mg este furnizat sub formă de comprimate filmate, de culoare roz deschis, rotunde, marcate cu „5562” pe o față și cu „Ret 160” pe cealaltă față.

Retsevmo este disponibil în cutii cu blistere care conțin 30, 56 sau 60 comprimate filmate de 40 mg, 80 mg, 120 mg și 160 mg.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Ελλάδα

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

España

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

Franța

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

Hrvatska

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

Irlanda

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

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

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>