

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver “Efeitos indesejáveis”. **Nome do medicamento** Retsevmo 40 mg cápsulas. Retsevmo 80 mg cápsulas. **Composição qualitativa e quantitativa** Retsevmo 40 mg cápsulas: Cada cápsula contém 40 mg de selpercatinib. Retsevmo 80 mg cápsulas: Cada cápsula contém 80 mg de selpercatinib. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1 do RCM. **Forma farmacêutica** Cápsulas. Retsevmo 40 mg cápsulas: Cápsula opaca cinzenta, 6 x 18 mm (tamanho 2), com a inscrição “Lilly”, “3977” e “40 mg” a tinta preta. Retsevmo 80 mg cápsulas: Cápsula opaca azul, 8 x 22 mm (tamanho 0), com a inscrição “Lilly”, “2980” e “80 mg” a tinta preta. **Indicações terapêuticas** Retsevmo em monoterapia está indicado para o tratamento de adultos com: - cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, com fusão do gene *RET* positiva não tratados previamente com um inibidor *RET* - cancro da tiroide avançado com fusão do gene *RET* positiva que necessitem de tratamento sistémico após tratamento prévio com sorafenib e/ou lenvatinib. Retsevmo em monoterapia está indicado para tratamento de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com carcinoma medular da tiroide (CMT) avançado com mutação do gene *RET*. **Posologia e modo de administração** O tratamento com Retsevmo deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas. **Diagnóstico do gene *RET***: A presença da fusão do gene *RET* (CPNPC e carcinoma não-medular da tiroide) ou mutação do gene *RET* (CMT) deve ser confirmada por um teste validado antes do início do tratamento com Retsevmo. **Posologia**: A dose recomendada de Retsevmo com base no peso corporal é: Menos de 50 kg: 120 mg duas vezes por dia. 50 kg ou mais: 160 mg duas vezes por dia. Se o doente vomitar ou falhar uma dose, deve ser instruído a tomar a dose seguinte à hora marcada; não deve ser tomada uma dose adicional. O tratamento deve ser mantido até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A dose de selpercatinib deve ser reduzida em 50% em caso de administração concomitante com um inibidor forte do CYP3A. Se o inibidor do CYP3A for descontinuado, a dose de selpercatinib deve ser aumentada (após 3-5 semividas do inibidor) para a dose que estava a ser utilizada antes de o inibidor ter sido iniciado. **Ajustes posológicos**: O tratamento de algumas reações adversas pode requerer a interrupção da dose e/ou redução da dose como demonstrado na Tabela 1 e Tabela 2. **Tabela 1 Recomendações de ajuste posológico de Retsevmo em caso de reações adversas baseadas no peso corporal**

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

Tabela 2 Recomendações de ajuste posológico em caso de reações adversas

Reação adversa medicamentosa (RAM)		Ajuste posológico
Aumento da ALT ou AST	Grau 3 ou Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender a dose até a toxicidade regredir para o grau inicial (ver secção 4.4 do RCM e “Efeitos indesejáveis”). Retomar o tratamento com um decréscimo de 2 níveis da dose. • Se, após um período mínimo de 2 semanas, selpercatinib for tolerado sem um aumento recorrente da ALT ou AST, aumentar a dose em 1 nível. • Se selpercatinib for tolerado sem recorrência durante um período mínimo de 4 semanas, aumentar para a dose utilizada antes da ocorrência de aumento de Grau 3 ou 4 da AST ou ALT. • Descontinuar permanentemente selpercatinib, se os aumentos de Grau 3 ou 4 da ALT ou AST forem recorrentes apesar dos ajustes posológicos.

Hipersensibilidade	Todos os Graus	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender a dose até a toxicidade regredir e iniciar o tratamento com corticosteroides numa dose de 1 mg/kg (ver secção 4.4 do RCM e “Efeitos indesejáveis”). Retomar selpercatinib com uma dose de 40 mg duas vezes por dia, mantendo o tratamento com corticosteroides. Descontinuar selpercatinib, em caso de hipersensibilidade recorrente. • Se após um período mínimo de 7 dias, selpercatinib for tolerado sem hipersensibilidade recorrente, aumentar gradualmente a dose de selpercatinib em 1 nível por semana, até atingir a dose utilizada antes do início da reação de hipersensibilidade. Diminuir gradualmente a dose de corticosteroides depois de selpercatinib ser tolerado durante, pelo menos, 7 dias, com a dose final.
Prolongamento do intervalo QT	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender a dose caso ocorram intervalos QTcF >500 ms até que os intervalos QTcF voltem a <470 ms ou ao valor inicial (ver secção 4.4 do RCM). • Retomar o tratamento com selpercatinib com a dose mais baixa seguinte.
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente selpercatinib, se o prolongamento do intervalo QT se mantiver descontrolado após duas reduções da dose ou se o doente apresentar sinais ou sintomas de arritmia grave.
Hipertensão	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> • A pressão arterial do doente deverá estar controlada antes de iniciar o tratamento. • Selpercatinib deve ser suspenso temporariamente em caso de hipertensão medicamente significativa até que esta volte a estar controlada com terapêutica anti-hipertensiva. O tratamento deve ser retomado com a dose mais baixa seguinte, se for clinicamente indicado (ver secção 4.4 do RCM e “Efeitos indesejáveis”).
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib deve ser permanentemente descontinuado se não for possível controlar a hipertensão medicamente significativa.
Acontecimentos hemorrágicos	Grau 3 ou Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib deve ser suspenso até à recuperação do valor inicial. • Descontinuar selpercatinib em caso de acontecimentos hemorrágicos graves ou potencialmente fatais.
Outras reações adversas	Grau 3 ou Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib deve ser suspenso até à recuperação do valor inicial. • Descontinuar selpercatinib em caso de acontecimentos graves ou potencialmente fatais

Populações especiais Idosos: Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na idade (ver secção 5.2 do RCM). Em geral, não se observaram diferenças nos acontecimentos adversos emergentes do tratamento nem na eficácia de selpercatinib entre doentes com idade ≥ 65 anos e doentes mais novos. Os dados disponíveis sobre doentes com idade ≥ 75 anos são limitados. **Compromisso renal:** Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Não existem dados disponíveis sobre doentes com doença renal em fase terminal ou submetidos a diálise (ver secção 5.2 do RCM). **Compromisso hepático:** É importante manter uma monitorização rigorosa em doentes com compromisso da função hepática. Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh classe A) ou moderado (Child Pugh classe B). Em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh classe C) é recomendada uma dose de selpercatinib de 80 mg duas vezes por dia (ver secção 5.2 do RCM). **População pediátrica:** Retsevmo não deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos. Não existem dados disponíveis sobre crianças ou adolescentes com CPNPC positivo para fusão de *RET* nem com carcinoma da tiroide. Retsevmo destina-se a ser utilizado a partir dos 12 anos de idade para o tratamento de doentes com CMT com mutação do gene *RET* (ver secção 5.1 do RCM). No caso de CMT com mutação do gene *RET*, os dados disponíveis sobre crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade são muito limitados. A dose administrada aos doentes deve ser calculada em função do peso corporal (ver “Posologia e modo de administração”). Com base nos resultados de um estudo pré-clínico (ver secção 5.3 do RCM), as placas de crescimento abertas em doentes adolescentes devem ser monitorizadas. A interrupção ou descontinuação da dose deve ser considerada com base na gravidade de qualquer anomalia nas placas de crescimento e numa avaliação individual de benefício-risco. **Modo de administração**

Retsevmo destina-se a administração oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras (os doentes não devem abrir, esmagar nem mastigar a cápsula antes de a engolirem) e podem ser tomadas com ou sem alimentos. Os doentes devem tomar as doses aproximadamente à mesma hora, todos os dias. Retsevmo deve ser tomado à refeição se for utilizado concomitantemente com um inibidor da bomba de prótons (ver secção 4.5 do RCM). Retsevmo deve ser administrado 2 horas antes ou 10 horas depois da administração de antagonistas do receptor H₂ (ver secção 4.5 do RCM). **Contraindicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM. **Efeitos indesejáveis** Resumo do perfil de segurança As reações adversas graves notificadas com maior frequência foram dor abdominal (2,5%), hipersensibilidade (2,0%), diarreia (1,9%), elevação da ALT (1,5%) e elevação da AST (1,5%). Houve uma descontinuação permanente de Retsevmo devido a acontecimentos adversos emergentes do tratamento, independentemente da atribuição, em 8,0% dos doentes. As reações adversas que originaram a descontinuação permanente (2 ou mais doentes) incluíram elevação da ALT (0,6%), fadiga (0,6%), elevação da AST (0,5%), hipersensibilidade (0,3%) e trombocitopenia (0,3%). Tabela com lista de reações adversas medicamentosas As reações adversas medicamentosas notificadas nos 796 doentes tratados com selpercatinib são apresentadas na Tabela 3. As reações adversas medicamentosas estão classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do MedDRA. Os grupos de frequência foram definidos de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência. A mediana do tempo de tratamento com selpercatinib foi de 21,3 meses. **Tabela 3 Reações adversas medicamentosas em doentes tratados com selpercatinib em monoterapia (LIBRETTO-001)**

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Selpercatinib (N=796)	
		Toxicidade todos os graus (%)	Toxicidade grau 3, 4 (%)
Doenças do sistema imunitário ^a	<i>Frequentes</i> Hipersensibilidade ^c	5,9	1,9*
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Muito frequentes</i> Redução do apetite	18,8	0,4*
Doenças do sistema nervoso	<i>Muito frequentes</i> Cefaleias ^d	27,6	1,4*
	Tonturas ^e	19,1	0,3*
Cardiopatias	<i>Muito frequentes</i> Eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT ^f	21,1	4,8*
Vasculopatias	<i>Muito frequentes</i> Hipertensão ^g	41,0	19,7
Doenças gastrointestinais	<i>Muito frequentes</i> Dor abdominal ^h	33,7	2,5*
	Diarreia ⁱ	47,0	5,0*
	Náuseas	31,2	1,1*
	Vómitos	22,4	1,8*
	Obstipação	32,8	0,8*
	Boca seca ^j	43,2	0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Muito frequentes</i> Erupção cutânea ^k	32,8	0,6*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Muito frequentes</i> Pirexia	17,0	0,1*
	Fadiga ^l	45,9	3,1*
	Edema ^m	48,5	0,8*
Exames complementares de diagnóstico ^b	<i>Muito frequentes</i> Elevação da AST	58,9	10,6
	Elevação da ALT	55,5	11,8

	Diminuição das plaquetas	37,4	3,2
	Diminuição da contagem de linfócitos	51,8	19,5
	Diminuição do magnésio	32,9	0,6
	Aumento da creatinina	47,3	2,4
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>Muito frequentes</i> Hemorragia ⁿ	22,0	2,6

* Inclui apenas uma reação adversa de grau 3. ^a As reações de hipersensibilidade caracterizaram-se por uma erupção cutânea maculopapular precedida de febre associada a artralguas/mialgias durante o primeiro ciclo de tratamento do doente (geralmente entre o 7º e o 21º dias). ^b Com base em avaliações laboratoriais. A percentagem é calculada com base no número de doentes com uma avaliação no início do estudo e, pelo menos, uma avaliação posterior como denominador, que foi de 765 para a diminuição da contagem de linfócitos, 787 para a diminuição do magnésio e 791 para os restantes. ^c Hipersensibilidade inclui hipersensibilidade farmacológica e hipersensibilidade. ^d Cefaleias incluem cefaleias, cefaleias sinusais e cefaleias de tensão. ^e Tonturas incluem tonturas, vertigens, pré-síncope e tontura postural. ^f Eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT inclui eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT e eletrocardiograma com intervalo QT anormal. ^g Hipertensão inclui hipertensão e tensão arterial elevada. ^h Dor abdominal inclui dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal, dor abdominal inferior, e dor gastrointestinal. ⁱ Diarreia inclui diarreia, incontinência anal, urgência na defecação, movimentos intestinais frequentes e hipermotilidade gastrointestinal. ^j Boca seca inclui boca seca e secura das mucosas. ^k Erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção macular, erupção pruriginosa, erupção papular, erupção morbiliforme. ^l Fadiga inclui fadiga, astenia e mal-estar. ^m Edema inclui edema periférico, edema da face, edema periorbital, inchaço da face, inchaço periférico, edema localizado, edema da pálpebra, inchaço do olho, linfoedema, edema orbital, edema do olho, edema, inchaço, edema escrotal e inchaço escrotal. ⁿ Hemorragia inclui epistaxe, hematúria, contusão, hemoptise, hemorragia rectal, hematoquezia, equimose, petéquias, hemorragia vaginal, presença de sangue na urina, hemorragia gástrica, hematoma traumático, hemorragia cerebral, hemorragia gengival, hemorragia bucal, púrpura, vesícula de sangue, hemorragia intracraniana, hematoma espontâneo, hemorragia subaracnoide, hemorragia subdural, hematoma da parede abdominal, hemorragia anal, angina bolhosa hemorrágica, hemorragia da conjuntiva, coagulação intravascular disseminada, divertículo intestinal hemorrágico, hemorragia do olho, hemorragia gastrointestinal, hematémese, hemorragia, hemorragia subcutânea, AVC hemorrágico, hemorragia hemorroidária, hematoma hepático, hemorragia hepática, hemorragia intra-abdominal, hemorragia laríngea, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, sangue oculto positivo, hematoma pélvico, hematoma periorbital, hemorragia periorbital, hemorragia faríngea, hemorragia pós-procedimento, hemorragia pós-menopáusica, contusão pulmonar, hemorragia retiniana, hematoma retroperitoneal, hemorragia esclerótica, hemorragia cutânea, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia uterina, hematoma no local de punção do vaso. Descrição de reações adversas selecionadas *Elevações das aminotransferases (AST/ALT aumentadas)*: Com base na avaliação laboratorial, foram notificadas elevações da ALT e AST em 55,5% e 58,9% dos doentes, respetivamente. Foram notificadas elevações da ALT ou AST de Grau 3 ou 4 em 11,8% e 10,6% dos doentes, respetivamente. A mediana do tempo até à primeira ocorrência foi: elevação da AST 4,3 semanas (intervalo: 0,7; 151,7), elevação da ALT 4,3 semanas (intervalo: 0,9; 144,0). Recomenda-se o ajuste da dose em doentes que tenham uma elevação da ALT ou AST de Grau 3 ou 4 (ver “Posologia e modo de administração”). *Prolongamento do intervalo QT*: Nos 792 doentes com ECG, a revisão dos dados mostrou que 7,3% dos doentes tinha um valor máximo do QTcF pós-baseline >500 msec, e 19,8% dos doentes registaram um aumento máximo do intervalo QTcF >60 msec pós-baseline. No momento da última medição pós-baseline, foi notificado um aumento do valor do QTc >60 msec em 2,1% dos doentes. Não foram notificados casos de *Torsade de pointes*, morte súbita, taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular, ou *flutter* ventricular relacionados com selpercatinib. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido ao prolongamento do intervalo QT. Retsevmo pode necessitar de uma interrupção ou alteração da dose (ver “Posologia e modo de administração” e secção 4.4 do RCM). *Hipertensão*: Nos 793 doentes com dados da pressão arterial, a mediana do aumento máximo da pressão sistólica em relação ao valor inicial foi de 31 mm Hg (intervalo: -12, +96). Só 10,8% dos doentes mantiveram o grau que tinham em relação ao valor inicial durante o tratamento, 42,2% tiveram um aumento de 1 grau, 37,1% de 2 graus e 9,3% de 3 graus. Foi notificado um acontecimento adverso de hipertensão emergente do tratamento em 43,9% dos doentes com antecedentes de hipertensão (28,2% com grau 3, 4) e 38,8% dos doentes sem antecedentes de hipertensão (13,7% com grau 3, 4). No total, 19,6% dos doentes apresentaram hipertensão de Grau 3 emergente do tratamento (definida como uma pressão sistólica máxima superior a 160 mm Hg). Foi notificada hipertensão de grau 4

emergente do tratamento em 0,1% dos doentes. Os resultados da pressão arterial diastólica foram semelhantes, mas com uma menor magnitude do aumento. Um doente descontinuou permanentemente o tratamento devido a hipertensão. Recomenda-se uma alteração da dose em doentes que desenvolvam hipertensão (ver “Posologia e modo de administração”). Selpercatinib deve ser permanentemente descontinuado se não for possível controlar a hipertensão medicamente significativa com terapêutica anti-hipertensiva (ver secção 4.4 do RCM).

Hipersensibilidade: Os sinais e sintomas de hipersensibilidade incluíram febre, erupção cutânea e artralgias ou mialgias com um decréscimo simultâneo das plaquetas ou aumento das aminotransferases. No estudo LIBRETTO 001, 24,7% (197/796) dos doentes tratados com selpercatinib receberam anteriormente imunoterapia anti-PD-1/PD-L1. Ocorreu hipersensibilidade em 5,9% (47/796) dos doentes tratados com selpercatinib, incluindo hipersensibilidade de Grau 3 em 1,9% (15/796) dos doentes. Dos 47 doentes com hipersensibilidade, 55,3% (26/47) tinham CPNPC e receberam anteriormente imunoterapia anti-PD-1/PD-L1. Hipersensibilidade de Grau 3 ocorreu em 3,6% (7/197) dos doentes tratados previamente com imunoterapia anti-PD-1/PD-L1. A mediana desde o início do tratamento foi de 1,9 semanas (intervalo: 0,7 a 112,1 semanas): 1,7 semanas em doentes com imunoterapia anti-PD-1/PD-L1 prévia e 4,4 semanas em doentes que não tinham sido tratados com imunoterapia anti-PD-1/PD-L1. Retsetvmo pode obrigar a uma interrupção ou alteração da dose (ver “Posologia e modo de administração”).

Hemorragias: Ocorreram acontecimentos hemorrágicos de Grau ≥ 3 em 3,1% dos doentes tratados com selpercatinib, incluindo 4 (0,5%) doentes com acontecimentos hemorrágicos fatais (dois casos de hemorragia cerebral, um caso de hemorragia no local da traqueostomia e um caso de hemoptise). A mediana até ao início dos acontecimentos foi de 24,3 semanas (intervalo: 0,1 a 147,6 semanas). Selpercatinib deve ser permanentemente descontinuado em doentes com hemorragia grave ou potencialmente fatal (ver “Posologia e modo de administração”).

Informação adicional sobre populações especiais

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

Idosos: Entre os doentes tratados com selpercatinib, 24,4% tinham ≥ 65 -74 anos de idade, 8,3% tinham 75-84 anos de idade e 1,0% tinham ≥ 85 anos de idade. A frequência de acontecimentos adversos graves foi mais elevada nos doentes com ≥ 65 -74 anos (51,5%), 75-84 anos (56,1%) e ≥ 85 anos (100,0%), do que nos doentes com <65 anos de idade (39,4%). A frequência de acontecimentos adversos que levaram à descontinuação de selpercatinib foi mais elevada nos doentes com ≥ 65 -74 anos (7,2%), 75-84 anos (18,2%) e ≥ 85 anos de idade (25,0%) do que nos doentes com <65 anos de idade (6,8%).

Notificação de suspeitas de reações adversas A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através: Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53. 1749-004 Lisboa. Tel: +351 21 798 73 73. Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita). E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

DATA DE REVISÃO DO TEXTO 10 de novembro de 2022. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/> e no sítio da internet do INFARMED I.P.

Medicamento sujeito a receita médica restrita.

Para mais informações contactar o representante do titular da AIM. Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda., Torre Ocidente; Rua Galileu Galilei, nº2, Piso 7, fração A/D, 1500-392 Lisboa, Portugal. Matriculada na Conservatória do registo Comercial de Cascais sob o número único de matrícula e de pessoa colectiva 500165602, com o capital social de €1.650.000,00.