

**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 tari

Retsevmo 80 mg capsule tari

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Retsevmo 40 mg capsule tari

Fiecare capsulă tare conține selpercatinib 40 mg.

Retsevmo 80 mg capsule tari

Fiecare capsulă tare 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*, care necesită terapie sistemică după tratamentul anterior cu imunoterapie și/sau chimioterapie pe bază de săruri de platină
- cancer tiroidian avansat, cu fuziunea genei *RET*, care necesită terapie sistemică după tratamentul anterior cu sorafenib și/sau lenvatinib

Retsevmo în monoterapie este indicat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, care prezintă cancer tiroidian medular (CTM) avansat cu mutații *RET* și care necesită terapie sistemică după tratamentul anterior cu cabozantinib și/sau vandetanib.

## 4.2 Doze și mod de administrare

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

### Testul de determinare a statusului RET

Prezența unei fuziuni a genei *RET* (la pacienți cu NSCLC și cancer tiroidian non-medular) sau mutații *RET* (la pacienți cu CTM) 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**

<b>Modificarea dozei</b>	<b>Adulți și adolescenți cu greutatea corporală <math>\geq 50</math> kg</b>	<b>Adulți și adolescenți cu greutatea corporală <math>&lt; 50</math> kg</b>
<b>Doza inițială</b>	160 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	120 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
<b>Prima reducere a dozei</b>	120 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	80 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
<b>A doua reducere a dozei</b>	80 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	40 mg pe cale orală de 2 ori pe zi
<b>A treia reducere a dozei</b>	40 mg pe cale orală de 2 ori pe zi	Nu se aplică

**Tabelul 2 Reducerile recomandate ale dozelor în cazul apariției reacțiilor adverse**

<b>Reacție adversă asociată cu administrarea medicamentului</b>		<b>Modificarea dozei</b>
Creșterea valorilor ALT sau AST	Gradul 3 sau 4 de severitate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Dacă, după cel puțin 2 săptămâni, tratamentul cu selpercatinib este tolerat fără reapariția creșterilor ALT sau AST, se va crește doza cu 1 treaptă.</li> <li>• 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.</li> <li>• În caz de recurență a creșterilor AST sau ALT de gradul 3 sau 4 în pofida modificărilor dozei, se va întrerupe definitiv tratamentul cu selpercatinib.</li> </ul>
Hipersensibilitate	Toate gradele de severitate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>
Prelungirea intervalului QT	Gradul 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pentru valori ale intervalului QTcF &gt;500 ms, se va întrerupe administrarea dozelor până când QTcF scade sub 470 ms sau revine la valorile inițiale (vezi pct. 4.4).</li> <li>• Se va relua tratamentul cu selpercatinib la doza imediat inferioară.</li> </ul>

	Gradul 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 întrerupe definitiv tratamentul cu selpercatinib.</li> </ul>
Hipertensiune arterială	Gradul 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tensiunea arterială a pacientului trebuie controlată înainte de începerea tratamentului.</li> <li>• 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).</li> </ul>
	Gradul 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În caz de hipertensiune arterială semnificativă medical care nu poate fi controlată, se va întrerupe definitiv tratamentul cu selpercatinib.</li> </ul>
Evenimente hemoragice	Gradul 3 sau 4 de severitate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul cu selpercatinib se va întrerupe până la revenirea la situația inițială.</li> <li>• În caz de evenimente hemoragice severe sau care pun în pericol viața, se va întrerupe definitiv tratamentul cu selpercatinib.</li> </ul>
Alte reacții adverse	Gradul 3 sau 4 de severitate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul cu selpercatinib se va întrerupe până la revenirea la situația inițială.</li> <li>• În caz de evenimente severe sau care pun în pericol viața, se va întrerupe definitiv tratamentul cu selpercatinib.</li> </ul>

### 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  $\geq 65$  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  $\geq 75$  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 NSCLC sau cancer tiroidian cu fuziunea genei *RET*.

Retsevmo este destinat utilizării în tratamentul pacienților care prezintă CTM cu mutație *RET*, cu vârste începând de la 12 ani (vezi pct. 5.1). În CTM pozitiv pentru mutația *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).

### 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**

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

La pacienții tratați cu selpercatinib au fost raportate creșteri de gradul  $\geq 3$  ale valorilor ALT și creșteri de gradul  $\geq 3$  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 întrerupe 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  $\leq 470$  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).

#### 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/PDL-1 (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 sista 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 severe sau care pun în pericol viața, tratamentul cu selpercatinib trebuie întrerupt definitiv (vezi pct. 4.2).

### **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<sub>0-24</sub> și, respectiv, a C<sub>max</sub> 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, rifabutină, 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 monteukast).

##### *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 polimedicațent 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.

Se recomandă prudență la administrarea concomitentă cu un medicament substrat pentru gp-P (cum sunt fexofenadina, dabigatranul etexilat, digoxina, colchicina, saxagliptinul) (vezi pct. 5.2).

## 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 parteneri 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

Cele mai frecvente reacții adverse grave asociate cu administrarea medicamentului (RA) sunt hipertensiunea arterială (0,9%), creșterea valorilor aspartat-aminotransferazei (AST) (1,6%) și creșterea valorilor alanin-aminotransferazei (ALT) (1,6%).

Întreruperea definitivă a administrării Retsevmo din cauza evenimentelor adverse survenite pe durata tratamentului, indiferent de cauza atribuită, a fost înregistrată la 6,0% dintre pacienți. RA soldate cu întreruperea definitivă a tratamentului (2 sau mai mulți pacienți) au inclus creșterea valorilor ALT (0,4%), creșterea valorilor AST (0,3%), hipersensibilitatea (0,4%) și trombocitopenia (0,3%).

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

RA raportate la 746 de pacienți tratați cu selpercatinib sunt prezentate în tabelul 3.

RA sunt enumerate mai jos ca termen preferat MedDRA, pe aparate, sisteme și organe. 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 ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Durata mediană a tratamentului cu selpercatinib a fost de 11,07 luni.

**Tabelul 3 Reacțiile adverse induse de medicament la pacienți tratați cu selpercatinib în monoterapie (studiul LIBRETTO-001)**

Aparate, sisteme și organe	RA	Selpercatinib (N=746)	
		Toate gradele de toxicitate (%)	Toxicitate de gradul 3, 4 (%)
Tulburări ale sistemului imunitar <sup>a</sup>	<i>Frecvente</i> Hipersensibilitate <sup>c</sup>	5,2	1,7*
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Foarte frecvente</i> Apetit alimentar scăzut	14,1	0,1*
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Foarte frecvente</i> Cefalee <sup>c</sup>	24	1,5*
	Amețeală <sup>c</sup>	14,6	0,1*
Tulburări cardiace	<i>Foarte frecvente</i> Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă <sup>c</sup>	18,1	4,0
Tulburări vasculare	<i>Foarte frecvente</i> Hipertensiune arterială <sup>c</sup>	37,4	19,4
Tulburări gastro-intestinale	<i>Foarte frecvente</i> Durere abdominală <sup>c</sup>	25,5	1,9*
	Diaree <sup>c</sup>	39,0	3,5*
	Greață	23,5	0,7*
	Vărsături	16,2	0,9*
	Constipație	27,1	0,5*
	Xerostomie <sup>c</sup>	40,3	0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Foarte frecvente</i> Erupție cutanată tranzitorie <sup>c</sup>	28,7	0,7*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Foarte frecvente</i> Pirexie	14,3	0,1*
	Fatigabilitate <sup>c</sup>	38,2	2,3*
	Edem <sup>c</sup>	38,7	0,5*

Investigații diagnostice <sup>b</sup>	<i>Foarte frecvente</i>		
	Creșterea valorilor ALT	49,5	10,6
	Creșterea valorilor AST	55,0	9
	Scăderea numărului de trombocite	34,5	3,0
	Scăderea numărului de limfocite	46,2	16,1
	Scăderea concentrațiilor de magneziu	25,6	0,5
	Creșterea valorilor creatininei	39,1	1,2
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Foarte frecvente</i> Hemoragie <sup>d</sup>	16,6	2,4

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

<sup>b</sup> Pe baza evaluărilor de laborator. Sunt incluși numai pacienții cu rezultate la evaluarea inițială și la cel puțin încă o evaluare ulterioară.

<sup>c</sup> Termeni consolidați

<sup>d</sup> Pentru detalieri suplimentare, vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate.

\* Include doar o reacție adversă de gradul 3.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Creșteri ale amino transaminazelor (valori AST/ALT crescute)*

Pe baza evaluărilor de laborator, creșterile ALT și AST au fost raportate la 49,5% și, respectiv, 55% dintre pacienți. Creșterile ALT sau AST de gradul 3 sau 4 au fost raportate la 10,6% și, respectiv, 9,0% dintre pacienți.

Durata mediană până la prima apariție a fost: de 4,1 săptămâni în cazul creșterii valorilor AST (interval: 0,7, 108,1), de 4,1 săptămâni în cazul creșterii valorilor ALT (interval: 0,9, 111,1).

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*

Examinarea datelor ECG a relevat faptul că 6,2% dintre pacienți au avut valori QTcF maxime >500 msec după înrolare și 17,5% dintre pacienți au prezentat o creștere maximă de >60 msec a intervalelor QTcF față de valorile inițiale. La momentul ultimei evaluări efectuate după cea inițială a fost raportată o creștere a valorii QTc de >60 msec la 2,6% dintre pacienți.

Nu au fost raportate cazuri de torsadă a vârfurilor, deces subit, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară sau flutter ventricular. Niciun pacient nu a 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*

La pacienții tratați cu selpercatinib, creșterea mediană maximă față de valorile tensiunii arteriale sistolice inițiale a fost de 29 mm Hg (interval: -11, +96). Numai 13% dintre pacienți au rămas la gradul de severitate inițial pe parcursul tratamentului, 45% prezentând o creștere de 1 grad, 32,7%, de 2 grade și 8,3%, de 3 grade. Hipertensiunea arterială a fost raportată la 41,9% dintre pacienții cu istoric de hipertensiune arterială (de gradul 3 la 26,9%) și la 34,2% dintre pacienții fără hipertensiune arterială în antecedente (14,1% cu hipertensiune de gradele 3, 4).

În total, 19,4% au prezentat hipertensiune arterială de gradul 3 apărută pe durata tratamentului (definită printr-o valoare maximă a tensiunii arteriale sistolice mai mare de 160 mm Hg). În ceea ce privește

tensiunea arterială diastolică, rezultatele au fost similare, dar creșterile au fost de o magnitudine mai redusă.

Niciunui pacient nu i s-a întrerupt definitiv tratamentul din cauza hipertensiunii arteriale. Se recomandă modificarea dozei la pacienții care dezvoltă hipertensiune arterială (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu selpercatinib trebuie întrerupt 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, 24,7% (184/746) din pacienții tratați cu selpercatinib au primit anterior imunoterapie cu anti-PD-1/PD-L1. Reacțiile de hipersensibilitate au apărut la 5,2% (39/746) dintre pacienții tratați cu selpercatinib, inclusiv hipersensibilitate de gradul 3 la 1,7% (13/746) dintre pacienți. Dintre cei 39 de pacienți cu hipersensibilitate, 64,1% (25/39) aveau NSCLC și primiseră anterior imunoterapie cu anti-PD-1/PD-L1.

Gradul 3 de hipersensibilitate a apărut la 3,8% (7/184) dintre pacienții care primiseră anterior imunoterapie cu anti-PD-1/PD-L1.

Durata mediană până la debut a fost de 1,9 săptămâni (interval: 0,9 până la 77 săptămâni): 1,7 săptămâni la pacienții care primiseră anterior imunoterapie cu anti-PD-1/PD-L1 și 8,9 săptămâni la pacienții naivi la imunoterapie.

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

#### *Hemoragii*

La 2,4% dintre pacienții tratați cu selpercatinib au apărut evenimente hemoragice de gradul  $\geq 3$ , inclusiv 3 (0,4%) pacienți cu evenimente hemoragice letale, constând în hemoragie cerebrală, hemoragie la locul traheostomiei și, respectiv, hemoptizie. Durata mediană până la debut a fost de 12,8 săptămâni (interval: 0,1 până la 124,3 săptămâni).

La pacienții cu hemoragii severe sau care pun în pericol viața, tratamentul cu selpercatinib trebuie întrerupt 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). Profilul de siguranță al selpercatinibului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilit.

##### *Vârstnici*

Dintre pacienții tratați cu selpercatinib, 24,5% au avut vârsta  $\geq 65$ -74 de ani, 8,2% au avut vârsta între 75 și 84 de ani și 1,07%, vârsta  $\geq 85$  de ani. Frecvența evenimentelor adverse grave raportate a fost mai mare în rândul pacienților cu vârsta  $\geq 65$ -74 ani (43,2%), 75-84 ani (50,8%) și  $\geq 85$  ani (62,5%) decât în rândul pacienților cu vârsta <65 ani (29,8%).

Frecvența evenimentelor adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu selpercatinib a fost mai mare în rândul pacienților cu vârsta  $\geq 65$ -74 ani (6,0%), 75-84 ani (13,1%) și  $\geq 85$  ani (12,5%) decât în rândul pacienților cu vârsta <65 ani (3,2%).

#### 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 eficiente 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 supraterapeutice 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, 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. Acest studiu 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

și care nu au răspuns la sau nu au tolerat tratamentul standard. 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). Principalii parametri de evaluare a eficacității au fost rata de răspuns general (RRG) și durata răspunsului (DR), determinate de o comisie independentă de evaluare (*independent review committee*, IRC) în regim orb, pe baza criteriilor RECIST v1.1.

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

Dintre pacienții cu NSCLC pozitiv pentru fuziunea *RET*, tratați anterior cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și înrolați în studiul LIBRETTO-001, 218 pacienți au avut posibilitatea de a fi urmăriți timp de minimum 6 luni și au fost considerați eligibili pentru evaluarea eficacității. Evaluarea primară a eficacității pentru NSCLC cu fuziune *RET* s-a bazat pe primii 105 din cei 218 pacienți înrolați consecutiv. Pacienții înrolați în studiul LIBRETTO-001 prezentau NSCLC avansat cu o fuziune a genei *RET*. Pacienții aveau, în majoritate, NSCLC fără celule scuamoase, un singur pacient prezentând NSCLC scuamos. În ceea ce privește populația de pacienți pentru analiza primară, aceștia au avut o vârstă mediană de 61 de ani (interval de vârstă 23-81 de ani), 41,0% dintre pacienți au fost de sex masculin, 52,4% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 38,1% de rasă mongoloidă, 4,8% de rasă negroidă și 3,8% au fost hispanici/latino-americani, iar 71,4% nu fuseseră niciodată fumători. Majoritatea pacienților (98%) prezentau boală metastatică la înrolare și 80% erau diagnosticați cu boală în stadiul 4. Statusul de performanță ECOG raportat a fost de 0-1 (98,1%) sau 2 (1,9%). O proporție de 98,1% dintre pacienți aveau boală metastatică. Toți pacienții (n=105) fuseseră tratați anterior cu un număr median de 3 regimuri de tratament sistemic (interval 1-15) și 56,2% (n=59) urmaseră 3 sau mai multe regimuri anterioare de tratament sistemic; tratamentele anterioare au inclus agenți anti-PD1/PD-L1 (55,2%), inhibitori multikinazici (MKI) (47,6%) și taxani (35,2%). La 49,2% se administraseră alte terapii sistemice. Cea mai frecventă genă de fuziune a fost *KIF5B* (56,2%), urmată de *CCDC6* (22,9%) și apoi de *NCOA4* (1,9%). Rezultatele cu privire la eficacitate pentru NSCLC cu fuziune *RET*, tratat anterior, sunt rezumate în tabelul 4.

**Tabelul 4 Răspunsul obiectiv și durata răspunsului**

	<b>Setul pentru analiza primară Evaluarea IRC</b>	<b>Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC</b>
n	105	218
<b>Răspuns obiectiv (RC + RP)</b>		
n (%)	63,8	56,9
Î 95%	(53,9; 73)	(50,0, 63,6)
Răspuns complet, n (%)	2 (1,9)	9 (4,1)
Răspuns parțial, n (%)	65 (61,9)	115 (52,8)

<b>Durata răspunsului (luni)*</b>		
Valoare mediană	17,5	17,5
Î 95%	12,1, NE	12,5, NE

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

\*Durata mediană a urmăririi a fost de 15,67 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 12,1, 18,2) pentru primii 105 pacienți și de 11,9 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 7,4, 15,9) pentru cei 218 pacienți evaluabili în ceea ce privește eficacitatea.

#### Răspunsul la nivel SNC în NSCLC cu fuziune RET

Dintre cei 253 de pacienți cu NSCLC pozitiv pentru fuziunea RET (independent de setul pentru analiză), 96 prezentau metastaze la nivel SNC și 23 aveau leziuni SNC măsurabile conform evaluării de către IRC. RRG la pacienții evaluabili a fost de 87% (20/23; Î 95%: 66,4, 97,2). DR a fost de 9,36 luni (interval: 2,8 - 23,9+).

#### 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, 22 pacienți au avut posibilitatea de a fi urmăriți timp de minimum 6 luni și au fost considerați eligibili pentru evaluarea eficacității. Evaluarea primară a eficacității s-a bazat pe primii 19 dintre cei 22 pacienți înrolați consecutiv. Vârsta mediană a pacienților din populația pentru analiza primară a fost de 54 de ani (interval de vârstă 25-88 de ani), 47,4% dintre pacienți au fost de sex masculin, 73,7% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 10,5% de rasă mongoloidă, 5,3% de rasă negroidă și 5,3% au fost hispanici/latino-americieni. Statusul de performanță ECOG raportat a fost de 0-1 (89,5%) sau 2 (10,5%). Toți pacienții (100%) prezentau boală metastatică. Pacienții primiseră un număr median de 4 terapii sistemice anterioare (interval: 1-7). Terapiile anterioare au inclus iod radioactiv (84,2%) și MKI (78,9%). La 42,1% se administraseră alte terapii sistemice. Printre diferitele histologii identificate la cei 19 pacienți se numără: cancerul tiroidian papilar (n = 13), cancerul tiroidian slab diferențiat (n = 3), cel anaplastic (n = 2) și cel cu celule Hurthle (n = 1). Cea mai frecventă genă de fuziune a fost CCDC6 (47,4%) urmată de NCOA4 (31,6%).

Rezultatele cu privire la eficacitate pentru cancerul tiroidian cu fuziune RET, tratat anterior, sunt rezumate în tabelul 5.

**Tabelul 5 Răspunsul obiectiv și durata răspunsului**

	<b>Setul pentru analiza primară Evaluarea IRC</b>	<b>Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC</b>
n	19	22
<b>Răspuns obiectiv (RC + RP)</b>		
n (%)	78,9	77,3
Î 95%	(54,4; 93,9)	54,6, 92,2
Răspuns complet, n (%)	2 (10,5)	2 (9,1)
Răspuns parțial, n (%)	13 (68,4)	15 (68,2)
<b>Durata răspunsului (luni)*</b>		
Valoare mediană	18,4	18,4
Î 95%	(7,6, NE)	10,1, NE

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

\*Durata mediană a urmăririi a fost de 20,27 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 12,9, 25,4) pentru primii 19 pacienți și de 20,27 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 12,6, 25,4) pentru cei 22 pacienți evaluabili în ceea ce privește eficacitatea.

#### Cancer tiroidian medular cu mutații RET - tratat anterior

Dintre pacienții care prezentau CTM cu mutații RET, tratați anterior cu cabozantinib și/sau vandetanib și înrolați în studiul LIBRETTO-001, 143 pacienți au avut posibilitatea de a fi urmăriți timp de minimum 6 luni și au fost considerați eligibili pentru evaluarea eficacității. Evaluarea primară a eficacității pentru CTM cu mutații RET s-a bazat pe primii 55 din cei 143 pacienți înrolați consecutiv.

Vârsta mediană a pacienților din populația pentru analiza primară a fost de 57 de ani (interval de vârstă 17-84 de ani); 1 pacient (1,3%) a avut vârsta sub 18 ani, 65,5% dintre pacienți au fost de sex masculin, 89,1% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 0% de rasă mongoloidă, 1,8% de rasă negroidă și 7,3% au fost hispanici/latino-americieni. Statusul de performanță ECOG raportat a fost de 0-1 (95,0%) sau 2 (5,5%). O proporție de 98,2% dintre pacienți prezentau boală metastatică. Cea mai frecventă mutație a fost M918T (60%), urmată de mutații ale cisteinei din domeniul extracelular (12,7%). Toți pacienții (n=55) fuseseră tratați anterior cu un număr median de 2 regimuri de tratament sistemic și 32,7% (n=18) urmaseră 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 6.

**Tabelul 6 Răspunsul obiectiv și durata răspunsului**

	<b>Setul pentru analiza primară Evaluarea IRC</b>	<b>Pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității Evaluarea IRC</b>
n	55	143
<b>Răspuns obiectiv (RC + RP)</b>		
n (%)	69,1	69,2
Î 95%	(55,2%, 80,9%)	(61,0; 76,7)
Răspuns complet, n (%)	6 (10,9)	6 (4,2)
Răspuns parțial, n (%)	32 (58,2)	93 (65,0)
<b>Durata răspunsului (luni)*</b>		
Mediana:	NE	NE
Î 95%	(19,1, NE)	(19,1, NE)

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

\*Durata mediană a urmăririi a fost de 17,45 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 12,9, 22,0) pentru primii 55 pacienți și de 10,05 luni (a 25-a, a 75-a percentilă: 5,9, 15,9) pentru cei 143 pacienți evaluabili în ceea ce privește eficacitatea.

### Copii și adolescenți

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<sub>max</sub> 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 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, P-gp 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.

### 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 191 (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 6,0 (49%) l/oră și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 22 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: 15 până la 90 de ani) sau sexul subiecților nu a avut niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii Retsevmo. Pacienții cu o greutate corporală  $\leq 50$  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  $ASC_{0-\infty}$  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  $ASC_{0-\infty}$  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 și porci miniaturali. Organele țintă ale toxicității atât la șobolani, cât și la porcii miniaturali, au fost sistemul hematopoietic, țesuturile limfoide, limba, pancreasul, cartilajul de creștere diafizo-epifizar și țesuturile organelor de reproducere masculine. În general, toxicitățile de la nivelul acestor organe au fost reversibile, cu excepția toxicității testiculare. 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, plămâni, glandele Brunner și mineralizarea mai multor țesuturi asociată cu hiperfosfatemie. Aceste toxicități înregistrate la șobolani exclusiv la nivelul acestor organe au fost reversibile.

#### 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 femeile 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 spermatozoidelor 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 șobolani 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 capsulei

Celuloză microcristalină  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

### Învelișul capsulei

*Retsevmo 40 mg capsule tari*

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid de fer (E172)

*Retsevmo 80 mg capsule tari*

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**

2 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 tari*

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

*Retsevmo 80 mg capsule tari*

Retsevmo 80 mg capsule tari 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 tari*

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

*Retsevmo 80 mg capsule tari*

Cutii cu 14, 42, 56, sau 112 capsule tari 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

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://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 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.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **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:

<b>Descrierea</b>	<b>Data de finalizare</b>
Pentru confirmarea suplimentară a eficacității și siguranței selpercatinib în tratamentul pacienților cu cancer pulmonar fără celule mici cu fuziune <i>RET</i> , cancer tiroidian cu fuziunea genei <i>RET</i> și CTM cu mutații ale genei <i>RET</i> , DAPP trebuie să depună datele finale din studiul pivot LIBRETTO-001 până în	31 decembrie 2023
Pentru confirmarea suplimentară a eficacității și siguranței selpercatinib în tratamentul pacienților care prezintă cancer pulmonar fără celule mici cu fuziune <i>RET</i> , DAPP trebuie să depună raportul studiului clinic pentru studiul de fază 3 J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) de evaluare a tratamentului cu selpercatinib comparativ cu terapia pe bază de săruri de platină și pemetrexed, în asociere cu sau fără pembrolizumab, la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, cu fuziune a genei <i>RET</i> , avansat local sau metastazat. Raportul trebuie depus până în	31 decembrie 2024
Pentru confirmarea suplimentară a eficacității și siguranței selpercatinib în tratamentul pacienților care prezintă carcinom tiroidian medular cu mutații <i>RET</i> , DAPP trebuie să depună raportul studiului clinic pentru studiul de fază 3 J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) care compară tratamentul cu selpercatinib cu tratamentul ales de medic dintre cabozantinib sau vandetanib la pacienți cu CTM cu mutații <i>RET</i> , progresiv, în stadiu avansat, netratat anterior cu inhibitori kinazici. Raportul trebuie depus până în	30 septembrie 2025

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**FLACON DIN PLASTIC - CUTII PENTRU CAPSULE TARI DE 40 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 40 mg capsule tari  
selpercatinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă tare conține selpercatinib 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule tari

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare pe cale 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 TARI DE 40 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 40 mg capsule tari  
selpercatinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă tare conține selpercatinib 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule tari

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare pe cale 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 TARI DE 40 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 40 mg capsule tari  
selpercatinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă tare conține selpercatinib 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 capsule tari  
42 capsule tari  
56 capsule tari  
168 capsule tari

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

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

**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 TARI DE 40 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 40 mg capsule tari  
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 TARI 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 TARI DE 80 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 80 mg capsule tari  
selpercatinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă tare conține selpercatinib 80 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule tari  
120 capsule tari

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare pe cale 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 tari)  
EU/1/20/1527/003 (120 capsule tari)

**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

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**FLACON DIN PLASTIC - ETICHETA FLACONULUI PENTRU CAPSULE TARI DE 80 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 80 mg capsule tari  
selpercatinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă tare conține selpercatinib 80 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule tari  
120 capsule tari

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare pe cale 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 tari)  
EU/1/20/1527/003 (120 capsule tari)

**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 TARI DE 80 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 80 mg capsule tari  
selpercatinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă tare conține selpercatinib 80 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 capsule tari  
28 capsule tari  
56 capsule tari  
112 capsule tari

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare pe cale 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 tari)  
EU/1/20/1527/009 (28 capsule tari)  
EU/1/20/1527/010 (56 capsule tari)  
EU/1/20/1527/011 (112 capsule tari)

**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 TARI DE 80 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Retsevmo 80 mg capsule tari  
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 TARI 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**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

### Retsevmo 40 mg capsule tari Retsevmo 80 mg capsule tari 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 oricare dintre tipurile următoare 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.
- Cancer tiroidian (de orice tip) la adulți.
- Un tip rar de cancer tiroidian denumit cancer tiroidian medular, la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Retsevmo poate fi prescris dacă nu s-a reușit controlarea cancerului dumneavoastră pulmonar sau tiroidian prin terapiile anterioare.

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 (enumerare la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Retsevmo:

- 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
- 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.

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 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.
- 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.

### **Copii și adolescenți**

Retsevmo nu este destinat utilizării la pacienți cu vârsta sub 18 ani în cancerul pulmonar sau alt tip de cancer tiroidian decât cel medular.

Indicația pentru cancerul tiroidian medular nu acoperă utilizarea la copii cu vârsta mai mică de 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 Repaglinidă (utilizată pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2 și controlarea nivelului de zahăr 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 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

## **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.

### 3. Cum să luați Retsevmo

Luți 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 sau vă poate întrerupe tratamentul temporar sau definitiv.

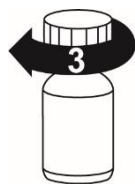
Puteți să administrați capsulele împreună cu sau fără alimente. Înghițiți capsula întregă, cu un pahar de apă. Nu mestecați, zdrobiți sau divizați capsula înainte de înghițire.

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 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)**

- Uscarea gurii
- Diaree
- Senzație de oboseală sau extenuare
- Constipație
- Durere de cap
- Greață (senzație de rău), durere la nivelul abdomenului, vărsături
- Scăderea poftei de mâncare
- Retenție de lichide în corp care poate cauza umflarea mâinilor sau gleznelor (edeme)
- Creșterea nivelurilor sanguine de creatinină în analize, care poate indica faptul că rinichii nu lucrează normal (tulburări renale)
- Rezultate ECG anormale
- Scăderea numărului de trombocite din sânge, care poate cauza sângerări și formarea de vânătăi
- Simptome de sângerare
- Febră sau temperatură mare
- Erupție trecătoare pe piele
- Amețeală
- Scăderea numărului de celule albe sanguine
- Scăderea nivelurilor sanguine de magneziu

##### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate 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 tare 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 tari de 40 mg și 14, 28, 56 sau 112 capsule tari 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

#### България

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

#### Česká republika

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

#### Lietuva

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Magyarország

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**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

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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