



APRESENTAÇÕES

RETSEVMO é apresentado na forma de cápsula dura com 40 ou 80 mg de selpercatinibe, em embalagens contendo 60 cápsulas.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém 40 mg ou 80 mg de selpercatinibe.

Excipientes: celulose microcristalina e dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de pulmão de não-pequenas células avançado com fusão no gene *RET*

RETSEVMO é indicado para o tratamento de câncer de pulmão de não-pequenas células (NSCLC) avançado com fusão no gene *RET* em pacientes adultos não tratados anteriormente com um inibidor de *RET* e que requerem terapia sistêmica.

Câncer de tireoide avançado com fusão no gene *RET*

RETSEVMO é indicado para o tratamento de câncer de tireoide avançado com fusão no gene *RET* em pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais que requerem terapia sistêmica após tratamento prévio com sorafenibe ou lenvatinibe e que são refratários ao iodo radioativo (se o iodo radioativo for apropriado).

Câncer de tireoide medular avançado com mutação no gene *RET*

RETSEVMO é indicado para o tratamento de câncer de tireoide medular avançado com mutação no gene *RET* em pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais que requerem terapia sistêmica.

Tumores sólidos metastáticos com fusão no gene *RET*

RETSEVMO é indicado para o tratamento de tumores sólidos metastáticos com fusão no gene *RET* em pacientes adultos que não possuem outras opções terapêuticas satisfatórias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de pulmão de não-pequenas células (NSCLC) com fusão no gene *RET*

A eficácia de RETSEVMO foi avaliada em pacientes com NSCLC avançado com fusão no gene *RET* recrutados em um estudo clínico multicêntrico, aberto e multicoorte (LIBRETTO-001, NCT03157128). O estudo recrutou pacientes com NSCLC avançado ou metastático com fusão no gene *RET* que progrediram a quimioterapia à base de platina e pacientes com NSCLC avançado ou metastático com fusão no gene *RET* sem terapia sistêmica prévia em coortes separadas. A identificação de uma alteração no gene *RET* foi determinada prospectivamente em laboratórios locais utilizando sequenciamento de nova geração (NGS, *next generation sequencing*), reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) ou hibridização *in situ* fluorescente (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) ou tecnologia de *nanosttring*. Pacientes adultos receberam RETSEVMO 160 mg por via oral duas vezes ao dia até toxicidade inaceitável ou progressão da doença; os pacientes inscritos na fase de escalonamento da dose tiveram permissão para ajustar a dose para 160 mg duas vezes ao dia. As principais medidas de resultados de eficácia foram a taxa de resposta global (ORR, *overall response rate*) e a duração da resposta (DOR, *duration of response*) confirmadas, conforme determinado por um comitê de revisão independente cego (BIRC, *blinded independent review committee*) de acordo com RECIST v1.1.

NSCLC com fusão no gene *RET* previamente tratado com quimioterapia de platina

A eficácia foi avaliada em 247 pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células com fusão no gene *RET* previamente tratados com quimioterapia à base de platina recrutados em uma coorte do LIBRETTO-001.

A mediana de idade foi de 61 anos (faixa: 23 a 81); 57% eram mulheres; 44% eram brancos, 48% eram asiáticos, 4,9% eram negros e 2,8% eram hispânicos/latinos. O status de desempenho segundo a escala do ECOG (*Eastern Cooperative Oncologic Group*) foi de 0-1 (97%) ou 2 (3%) e 99% dos pacientes apresentavam doença metastática. Os pacientes receberam uma mediana de 2 terapias sistêmicas prévias (faixa: 1 a 15); 58% tinham terapia anti-PD-1/PD-L1 anterior. As fusões no gene *RET* foram detectadas em 94% dos pacientes utilizando NGS (84,6% de amostras de tumor; 9,3% de amostras de sangue ou plasma), 4,0% utilizando FISH, 1,6% utilizando PCR e 0,4% por tecnologia *nanostring*.

Os resultados de eficácia para NSCLC com fusão no gene *RET* previamente tratado com quimioterapia de platina estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados de eficácia no LIBRETTO-001 (NSCLC com fusão no gene *RET* previamente tratado com quimioterapia de platina)

	RETSEVMO (n = 247)
Taxa de Resposta Global¹ (IC 95%)	61,5% (55%, 68%)
Resposta completa	8,1%
Resposta parcial	53%
Duração de Resposta	
Mediana em meses (IC 95%)	31,6 (20, 42)
Taxa de censura	49%
% em 6 meses	87

¹Taxa de resposta global avaliada pelo BIRC.

NE = não estimável

Para os 144 pacientes que receberam uma terapia anti-PD-1 ou anti-PD-L1, sequencial ou concomitantemente com quimioterapia à base de platina, uma análise de subgrupo exploratória para a taxa de resposta global foi de 64% (IC 95%: 55%, 72%) e a mediana da duração de resposta foi de 27,7 meses (IC 95%: 17,4, NE).

NSCLC com fusão no gene *RET* sem tratamento prévio

A eficácia foi avaliada em 69 pacientes com NSCLC com fusão no gene *RET* sem tratamento prévio recrutados em uma coorte do LIBRETTO-001.

A mediana de idade foi de 63 anos (faixa: 23 a 92); 62% eram mulheres; 70% eram brancos, 19% eram asiáticos e 6% eram negros. O status de desempenho segundo a escala ECOG foi de 0-1 (94%) ou 2 (6%) e 99% dos pacientes apresentavam doença metastática. As fusões no gene *RET* foram detectadas em 91% dos pacientes utilizando NGS (60,9% de amostras de tumor; 30,4% de amostras de sangue), 7,2% utilizando FISH e 1,4% utilizando PCR.

Os resultados de eficácia para NSCLC com fusão no gene *RET* sem tratamento prévio estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados de eficácia no LIBRETTO-001 (NSCLC com fusão no gene *RET* sem tratamento prévio)

	RETSEVMO (n = 69)
Taxa de Resposta Global¹ (IC 95%)	83% (72%, 91%)
Resposta completa	7%
Resposta parcial	75%
Duração de Resposta	
Mediana em meses (IC 95%)	20,3 (15, 30)
Taxa de censura	44%

% em 6 meses	88
--------------	----

¹ Taxa de resposta global avaliada pelo BIRC.

NE = não estimável

Resposta no Sistema Nervoso Central (SNC) em pacientes com NSCLC com fusão no gene *RET*

Entre os 356 pacientes com NSCLC com fusão no gene *RET*, 107 tinham metástases no período basal, incluindo 81 com doença não mensurável e 26 com lesões mensuráveis no SNC, conforme avaliado pelo BIRC. Dos 26 pacientes com doença mensurável, 3 pacientes receberam radioterapia no cérebro dentro de 2 meses antes da entrada no estudo. Para os 26 com doença mensurável, respostas nas lesões intracranianas foram observadas em 85% (IC 95%: 65, 96) dos pacientes; 82% dos respondentes tiveram uma DOR de ≥ 6 meses. As respostas foram observadas em pacientes sem tratamento prévio e previamente tratados e independentemente de radioterapia prévia.

Câncer de tireoide medular com mutação no gene *RET*

A eficácia do RETSEVMO foi avaliada em pacientes com câncer de tireoide medular com mutação no gene *RET* recrutados em um estudo clínico multicêntrico, aberto, multicoorte (LIBRETTO-001, NCT03157128). O estudo recrutou pacientes com câncer de tireoide medular com mutação no gene *RET* avançado ou metastático que haviam sido previamente tratados com cabozantinibe ou vandetanibe (ou ambos) e pacientes com câncer de tireoide medular com mutação no gene *RET* avançado ou metastático não tratados previamente com cabozantinibe e vandetanibe em coortes separadas.

Câncer de tireoide medular com mutação no gene *RET* previamente tratado com cabozantinibe ou vandetanibe

A eficácia foi avaliada em 152 pacientes com câncer de tireoide medular com mutação no gene *RET* avançado que haviam sido previamente tratados com cabozantinibe ou vandetanibe recrutados em uma coorte do LIBRETTO-001.

A mediana de idade foi de 58 anos (faixa: 17 a 90); 64% eram homens; 90% eram brancos, 7% eram hispânicos/latinos e 1,3% eram negros. O status de desempenho segundo a escala do ECOG foi 0-1 (93%) ou 2 (7%) e 98% dos pacientes apresentavam doença metastática. Os pacientes receberam uma mediana de 2 terapias sistêmicas prévias (faixa: 1 a 8). O status de mutação no gene *RET* foi detectado em 80% dos pacientes utilizando NGS (77% das amostras de tumor; 3% das amostras de sangue ou plasma), 15% utilizando PCR e 5% usando um teste desconhecido. O protocolo excluiu pacientes com mutações *RET* sinônimas, *frameshift* ou *nonsense*; as mutações específicas utilizadas para identificar e recrutar pacientes estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3: Mutações utilizadas para identificar e recrutar pacientes com câncer de tireoide medular com mutação no gene *RET* no LIBRETTO-001

Tipo de mutação no gene <i>RET</i> ¹	Previamente Tratados (n=152)	Sem Tratamento Prévio com Cabozantinibe/Vandetanibe (n=143)	Total (n = 295)
M918T	99	86	185
Mutação na cisteína extracelular ²	24	34	58
V804M ou V804L	8 ⁴	6	14
Outra ³	21	17	38

¹ Mutações somáticas ou germinativas; alterações na proteína.

² Mutações na cisteína extracelular envolvendo resíduos de cisteína 609, 611, 618, 620, 630 e 634.

³ Outras inclusas: K666N (1), D631_L633delinsV (2), D631_L633delinsE (5), D378_G385delinsE (1), D898_E901del (2), A883F (4), E632_L633del (4), L790F (2), T636_V637insCRT(1), D898_E901del + D903_S904delinsEP (1).

⁴ Um paciente também possuía uma mutação M918T.

Os resultados de eficácia para câncer de tireoide medular com mutação no gene *RET* previamente tratado com cabozantinibe ou vandetanibe estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados de eficácia no LIBRETTO-001 (câncer de tireoide medular com mutação no gene *RET* previamente tratado com cabozantinibe ou vandetanibe)

	RETSEVMO (n = 152)
Taxa de Resposta Global¹ (IC 95%)	78% (70%, 84%)
Resposta completa	13%
Resposta parcial	65%
Duração de Resposta	
Mediana em meses (IC 95%)	45,3 (33,6, NE)
% com \geq 12 meses ²	83

¹ Taxa de resposta global avaliada pelo BIRC.

² Baseada na duração de resposta observada.

NE = não estimável

Câncer de tireoide medular com mutação no gene *RET* sem tratamento prévio com cabozantinibe e vandetanibe

A eficácia foi avaliada em 143 pacientes com câncer de tireoide medular com mutação no gene *RET* sem tratamento prévio com cabozantinibe e vandetanibe recrutados em uma coorte do LIBRETTO-001.

A mediana de idade foi de 57 anos (faixa: 15 a 87) com dois pacientes (1,4%) com menos de 18 anos; 58% eram homens; e 86,7% eram brancos, 5,6% eram asiáticos e 4,9% eram hispânicos/latinos. O status de desempenho segundo a escala do ECOG foi 0-1 (96%) ou 2 (4%). 98% dos pacientes apresentavam doença metastática e 19% tinham recebido 1 ou 2 terapias sistêmicas anteriores (incluindo 6,3% de inibidores de quinase, 3,5% de quimioterapia, 2,8% de terapia anti-PD-1/PD-L1 e 1,4% de iodo radioativo). O status de mutação *RET* foi detectado em 80,4% dos pacientes utilizando NGS (74,8% das amostras de tumor; 5,6% das amostras de sangue), 12,6% utilizando PCR e 7% utilizando um teste desconhecido. As mutações utilizadas para identificar e recrutar pacientes estão descritas na Tabela 5.

Os resultados de eficácia para câncer de tireoide medular com mutação no gene *RET* sem tratamento prévio com cabozantinibe e vandetanibe estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia no LIBRETTO-001 (câncer de tireoide medular com mutação no gene *RET* sem tratamento prévio com cabozantinibe e vandetanibe)

	RETSEVMO (n = 143)
Taxa de Resposta Global¹ (IC 95%)	83% (75%, 88%)
Resposta completa	24%
Resposta parcial	59%
Duração de Resposta	
Mediana em meses (IC 95%)	NE (51,3, NE)
% com \geq 12 meses ²	91

¹ Taxa de resposta global avaliada pelo BIRC.

² Baseada na duração de resposta observada.

NE = não estimável

Câncer de tireoide com fusão no gene *RET*

A eficácia de RETSEVMO foi avaliada em pacientes com câncer de tireoide avançado com fusão no gene *RET* recrutados em um estudo clínico multicêntrico, aberto e multicoorte (LIBRETTO-001, NCT03157128). A eficácia foi avaliada em 65 pacientes com câncer de tireoide com fusão no gene *RET* que eram refratários a iodo radioativo (RAI, *radioactive iodine*) (se RAI fosse uma opção de tratamento apropriada) e sem terapia sistêmica prévia e pacientes com câncer de tireoide

com fusão no gene *RET* que eram refratários a RAI e que receberam sorafenibe, lenvatinibe ou ambos, em coortes separadas.

A mediana de idade foi de 59 anos (faixa: 20 a 88); 49% eram homens; 65% eram brancos, 11% eram hispânicos/latinos, 20% eram asiáticos e 4,6% eram negros. O status de desempenho segundo a escala do ECOG foi de 0-1 (94%) ou 2 (6%). Todos (100%) pacientes apresentavam doença metastática com histologias de tumor primário, incluindo câncer de tireoide papilar (83%), câncer de tireoide pouco diferenciado (9%), câncer de tireoide anaplásico (6%) e câncer de tireoide de células de Hurthle (2%). Os pacientes receberam uma mediana de 2 terapias anteriores (faixa: 0 a 7). O status de fusão no gene *RET* foi detectado em 97% dos pacientes utilizando NGS (89% em amostras de tumor; 8% utilizando amostras de sangue ou plasma), 1,5% utilizando FISH e 1,5% utilizando FDM.

Os resultados de eficácia para câncer de tireoide com fusão no gene *RET* estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados de eficácia no LIBRETTO-001 (câncer de tireoide com fusão no gene *RET*)

	RETSEVMO Previamente Tratado (n = 41)	RETSEVMO Sem Terapia Sistêmica Prévia (n = 24)
Taxa de Resposta Global¹ (IC 95%)	85% (71%, 94%)	96% (79%, 100%)
Resposta completa	12%	21%
Resposta parcial	73%	75%
Duração de Resposta		
Mediana em meses (IC 95%)	26,7 (12,1, NE)	NE (42,8, NE)
% com \geq 12 meses ²	54	65

¹ Taxa de resposta global avaliada pelo BIRC.

² Baseado na duração de resposta observada.

NE = não estimável

Outros tumores sólidos com fusão no gene *RET*

A eficácia de RETSEVMO foi avaliada em pacientes com tumores sólidos avançados ou metastáticos com fusão no gene *RET* recrutados em um estudo clínico multicêntrico, aberto e multicorte (LIBRETTO-001, NCT03157128). A eficácia foi avaliada em 52 pacientes com tumores com fusão no gene *RET*, exceto NSCLC e câncer de tireoide, com progressão da doença durante ou após terapias sistêmicas prévias ou que não possuíam opções terapêuticas satisfatórias.

A idade mediana foi de 54 anos (faixa de 21 a 85); 51,9% eram mulheres; 67,3% eram brancos, 25,0% eram asiáticos e 5,8% eram negros. O status de desempenho segundo a escala do ECOG foi de 0-1 (92,3%) ou 2 (7,7%) e 96,2% dos pacientes tinham doença metastática. Quarenta e sete pacientes (90,4%) receberam terapia sistêmica prévia com uma mediana de 2 terapias sistêmicas anteriores (faixa de 0-9) e 28,8% receberam 3 ou mais terapias sistêmicas anteriores. Nenhum paciente tinha sido previamente tratado com um inibidor de *RET* seletivo. Os cânceres mais comuns foram: pancreático (25%), cólon (25%) e salivar (7,7%). O status de fusão no gene *RET* foi detectado em 98,1% dos pacientes utilizando NGS e 1,9% utilizando FISH. Os parceiros de fusão mais comuns foram NCOA4 (34,6%), CCDC6 (17,3%) e KIF5B (11,5%).

Os resultados de eficácia para tumores sólidos com fusão no gene *RET*, exceto NSCLC e câncer de tireoide, estão resumidos na Tabela 7 e na Tabela 8.

Tabela 7: Resultados de eficácia no LIBRETTO-001 (outros tumores sólidos com fusão no gene *RET*)

	RETSEVMO (N = 52)
Taxa de Resposta Global¹ (IC 95%)	44,2% (30,5%; 58,7%)

Resposta completa n (%)	3 (5,8%)
Resposta parcial n (%)	20 (38,5%)
Duração de Resposta²	
Mediana em meses (IC 95%)	37,19 (13,3; NE)
Taxa (%) de duração de resposta	
6 meses (IC 95%)	84,7 (59,5; 94,8)
12 meses (IC 95%)	79 (53,1; 91,6)

¹ Taxa de resposta global confirmada avaliada pelo BIRC.

² A mediana da duração do acompanhamento foi de 28,55 meses (25°, 75° percentis: 11,2; 40,9).

NE = não estimável

Tabela 8: Resultados de eficácia por tipo de tumor no LIBRETTO-001 (outros tumores sólidos com fusão no gene RET)

Tipo de Tumor	Pacientes (n = 52)	ORR ¹		Faixa da DOR (meses)
		n (%)	IC 95%	
Pancreático	13	7 (53,8)	25,13; 80,78	2,50; 52,14
Colorretal	13	4 (30,8)	9,1; 61,4	1,84+; 13,31
Salivar	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	5,7; 37,2
Colangiocarcinoma	3	1 (33,3)	0,84; 90,57	14,82
Primário desconhecido	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	9,2
Sarcoma	3	1 (33,3)	0,84; 90,57	31,44+
Mama	2	PR, CR	NA	2,30+; 17,28
Xantogranuloma	2	NE, NE ²	NA	NA
Carcinoma de pele	2	NE, PR	NA	14,82+
Carcinoide	1	PR	NA	40,94+
Ovário	1	PR	NA	28,55+
Carcinossarcoma pulmonar	1	NE	NA	NA
Neuroendócrino retal	1	NE	NA	NA
Intestino delgado	1	CR	NA	24,5
Neuroendócrino	1	PR	NA	3,54+
Câncer de pulmão de pequenas células	1	SD	NA	NA

+ denota resposta em andamento.

¹ Taxa de resposta global confirmada avaliada pelo BIRC.

² Um paciente com xantogranuloma tinha a doença que não pode ser avaliada pelo BIRC, pois a pele era o único local da doença. Baseado na avaliação do investigador, este paciente teve uma CR.

IC = intervalo de confiança, CR = resposta completa, DOR = duração de resposta, NA = não aplicável, NE = não estimável, ORR = taxa de resposta global; PR = resposta parcial, SD = doença estável.

Devido à raridade do câncer com fusão no gene *RET*, os pacientes foram estudados em vários tipos de tumor com um número limitado de pacientes em alguns tipos de tumor, causando incerteza na estimativa de ORR por tipo de tumor. A ORR na população total pode não refletir a resposta esperada em um tipo de tumor específico.

Esse medicamento foi registrado conforme o Art. 27. da Resolução RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, que prevê a apresentação de relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II concluídos e estudos de fase III iniciados com vistas a requerer o registro de medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, desde que seja demonstrada para ambos os casos como necessidade médica não atendida. Dados complementares e provas adicionais podem ser submetidos à Anvisa após a concessão do registro do medicamento. A avaliação desses novos dados pela Anvisa poderá implicar a alteração das informações descritas nesta bula ou a revisão do registro do medicamento. Informações adicionais podem ser consultadas no Parecer Público de Avaliação do Medicamento (PPAM), disponível na página eletrônica da Anvisa.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação: RETSEVMO é um medicamento sintético, de liberação imediata, disponível por via oral, inibidor do receptor tirosina quinase rearranjado durante a transfeção (*RET*). Os rearranjos cromossômicos envolvendo fusões *in-frame* de *RET* com vários pares podem resultar em proteínas de fusão *RET* quiméricas constitutivamente ativadas que podem atuar como condutores oncogênicos, promovendo a proliferação e sobrevivência celular em linhagens de células tumorais. Mutações pontuais em *RET* também podem resultar em proteínas *RET* constitutivamente ativadas que podem promover crescimento e sobrevivência celular em linhagens de células tumorais.

Em ensaios enzimáticos de *RET*, RETSEVMO inibe a atividade da quinase de *RET*, *RET-V804L*, *RET-V804M*, *RET-A883F*, *RET-S904F* e *RET-M918T* com valores de IC_{50} de 0,20 nM a 2,21 nM. Em ensaios de triagem de quinase, RETSEVMO em uma concentração de 100 nM inibe apenas seis das 329 quinases não-*RET* em mais de 50% do controle. Entre estas, RETSEVMO inibe duas quinases com valores de IC_{50} dentro de 35 vezes de *RET*: FLT4 (0,7 vezes em um ensaio enzimático e 8 vezes em um ensaio celular); e FLT1 (1,6 vezes). RETSEVMO inibe PDGFRB com um valor de IC_{50} de 2100 nM e JAK1, JAK2, JAK3, TRKA e TRKC com valores de IC_{50} superiores a 5000 nM em ensaios enzimáticos.

RETSEVMO demonstra inibição *in vitro* de linhagens celulares de câncer humano derivadas de vários tipos de tumores que abrigam fusão no gene *RET* e mutações de *RET* com valores de EC_{50} iguais a 10 nM ou menos. Em estudos *in vivo* em camundongos, RETSEVMO demonstra inibição do crescimento tumoral em linhagens celulares de câncer com fusão no gene *RET* e mutantes para *RET*, em modelos de xenoinxerto derivados de pacientes com fusão no gene *RET* e em um modelo de xenoinxerto derivado de paciente com fusão no gene *RET* que abriga uma mutação *RET* V804M. RETSEVMO também exibe atividade antitumoral intracraniana de tumores de xenoinxerto derivados de pacientes com fusão no gene *RET* implantados diretamente no cérebro de camundongos.

Em ensaios de ligação de radioligante adicionais, RETSEVMO inibe dois de 54 alvos não quinase a uma concentração de 1 μ M: transportador 5-HT (70,2%) e receptor α_2c (51,7%).

Propriedades farmacodinâmicas

Exposição/resposta: as análises de resposta à exposição no LIBRETTO-001 apoiam a dose inicial de 160 mg duas vezes ao dia e reduções de dose conforme necessário para tolerância a uma dose tão baixa quanto 40 mg duas vezes ao dia.

Eletrofisiologia cardíaca: em um estudo completo do QT com controle positivo em 32 indivíduos saudáveis, nenhuma grande alteração (isto é, > 20 ms) do intervalo QTcF foi detectada em concentrações de selpercatinibe semelhantes às observadas com um esquema de dose terapêutica. Depois de uma dose única de 320 mg em indivíduos saudáveis, a mediana da alteração do intervalo QTcF em relação ao período basal (Δ QTcF) observada atingiu o pico com um aumento de 8 ms (mínimo a máximo: -12 a 28 ms) em 4 horas após a dose. Depois de uma dose única de 640 mg em indivíduos saudáveis, a mediana da Δ QTcF observada atingiu o pico com um aumento de 10 ms (mínimo a máximo: -18 a 34 ms) em 4 horas após a dose. Na população geral de segurança do estudo LIBRETTO-001, com a maioria na dose de 160 mg duas vezes ao dia (dose de 20 mg uma vez ao dia a 240 mg duas vezes ao dia) (data de corte 13-Jan-2023), a mediana do intervalo QTcF no período basal na população geral de segurança foi de 415,0 ms, enquanto a mediana do valor máximo de intervalo QTcF após o período basal foi de 457,3 ms,

indicando um aumento mediano de 42,7 ms. O aumento mediano em ms entre o período basal e o máximo observado após o período basal no estudo LIBRETTO-001 é equivalente ao observado em indivíduos saudáveis.

Propriedades farmacocinéticas

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

Efeito de alimentos: após a administração oral de uma dose única de 160 mg com uma refeição rica em gorduras por indivíduos saudáveis, a AUC de selpercatinibe aumentou 9% e a $C_{m\acute{a}x}$ foi reduzida em 14%, em comparação com a AUC e $C_{m\acute{a}x}$ de selpercatinibe em jejum.

Distribuição: o volume de distribuição (V_{ss}/F) médio (CV%) de selpercatinibe é de 203,1 (69%) L após a administração oral de RETSEVMO em pacientes adultos. Selpercatinibe liga-se 96% às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* e a ligação é independente das concentrações do medicamento. A proporção da concentração de sangue para plasma é de 0,7.

Metabolismo: selpercatinibe é metabolizado predominantemente pela CYP3A4. Após a administração oral de uma dose única de 160 mg de selpercatinibe radiomarcada com [C^{14}] por indivíduos saudáveis, selpercatinibe inalterado constituiu 86% dos componentes do medicamento radioativo no plasma.

Eliminação: o clearance (CL/F) médio (CV%) de selpercatinibe é de 5,5 (45%) L/h e a meia-vida é de 26,5 horas após a administração oral de selpercatinibe em pacientes adultos. Após a administração oral de uma dose única de 160 mg de selpercatinibe radiomarcada com [C^{14}] por indivíduos saudáveis, 69% (14% inalterada) da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes e 24% (11,5% inalterada) foi recuperada na urina.

Farmacocinética em populações especiais

Idade (faixa: 12 a 92 anos), sexo e peso corporal (faixa: 26,8 kg a 179 kg): não tiveram efeito clinicamente significativo na farmacocinética de selpercatinibe.

Insuficiência hepática: selpercatinibe é metabolizado no fígado. Em adultos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C), a $C_{m\acute{a}x}$ não ligada aumentou 132% e a $AUC_{0-\infty}$ não ligada aumentou 228% para selpercatinibe não ligado no plasma. A dose recomendada para pacientes com insuficiência hepática grave é 80 mg por via oral, duas vezes ao dia (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Insuficiência renal: nenhuma alteração clinicamente significativa foi observada em todo o espectro de insuficiência renal, conforme avaliado pela estimativa das taxas de filtração glomerular. Não há dados disponíveis para pacientes com doença renal em estágio terminal, independentemente de a diálise ser utilizada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

RETSEVMO é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida a selpercatinibe ou a qualquer um de seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite: doença pulmonar intersticial e/ou pneumonite, incluindo doença grave e com ameaça à vida, foi relatada em pacientes recebendo RETSEVMO (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Monitorar os pacientes quanto a sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite e tratar conforme apropriado clinicamente. Com base na gravidade da DPI/pneumonite, pode ser necessária a interrupção ou a descontinuação de RETSEVMO (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Aumento da ALT/AST: aumento da ALT de Grau ≥ 3 e aumento da AST de Grau ≥ 3 foram relatados em pacientes que receberam RETSEVMO em estudos clínicos (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Monitorar a ALT e AST antes do início da terapia com RETSEVMO, a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento, mensalmente durante os próximos 3 meses de tratamento e de outra forma conforme clinicamente indicado. Com base no nível das elevações de ALT ou AST, pode ser necessário modificar a dose de RETSEVMO (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). **Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles**

periódicos da função hepática antes do início do tratamento, a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento, mensalmente durante os próximos 3 meses de tratamento e de outra forma conforme clinicamente indicado.

Hipertensão: hipertensão foi relatada em pacientes recebendo RETSEVMO em estudos clínicos (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). A pressão arterial do paciente deve ser controlada antes de iniciar o tratamento com RETSEVMO. Monitorar a pressão arterial durante o tratamento com RETSEVMO. Com base no nível de aumento da pressão arterial, pode ser necessário modificar a dose de RETSEVMO (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Descontinuar RETSEVMO permanentemente se a hipertensão clinicamente significativa não puder ser controlada com terapia anti-hipertensiva.

Prolongamento do intervalo QT: o prolongamento do intervalo QT foi relatado em pacientes que receberam RETSEVMO em estudos clínicos (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Utilizar com cuidado em pacientes com doenças como síndrome do QT longo congênito ou síndrome do QT longo adquirido ou outras condições clínicas que predisõem a arritmias. Os pacientes devem ter um intervalo QTcF ≤ 470 ms e eletrólitos séricos dentro do intervalo normal antes de iniciar o tratamento com RETSEVMO. Monitorar eletrocardiogramas e eletrólitos séricos em todos os pacientes após 1 semana de tratamento com RETSEVMO, pelo menos mensalmente durante os primeiros 6 meses de tratamento com RETSEVMO e de outra forma conforme indicado clinicamente.

Pode ser necessário suspender ou ajustar a dose de RETSEVMO (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Hipotireoidismo: hipotireoidismo foi reportado em pacientes que receberam RETSEVMO em estudos clínicos (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Monitorar os pacientes quanto a hipotireoidismo e tratar conforme apropriado clinicamente.

Eventos hemorrágicos: eventos hemorrágicos graves, incluindo fatal, foram relatados em pacientes recebendo RETSEVMO (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Descontinuar RETSEVMO permanentemente em pacientes com hemorragia grave ou de ameaça à vida (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). **Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.**

Hipersensibilidade: hipersensibilidade foi relatada em pacientes recebendo RETSEVMO, sendo maioria dos eventos observados em pacientes com NSCLC previamente tratados com imunoterapia anti-PD-1/PD-L1. Os sinais e sintomas de hipersensibilidade incluíram febre, erupção cutânea e artralgias ou mialgias concomitantemente a plaquetas diminuídas ou aminotransferases aumentadas.

Suspender RETSEVMO caso ocorra hipersensibilidade e inicie o tratamento com esteroide. Com base no grau das reações de hipersensibilidade, o RETSEVMO pode necessitar de ajuste de dose (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). O esteroide deve ser continuado até que o paciente atinja a dose final e, em seguida, reduzido gradualmente. Descontinuar permanentemente RETSEVMO em caso de hipersensibilidade recorrente.

Síndrome da lise tumoral (SLT): casos de SLT foram observados em pacientes tratados com RETSEVMO. Os fatores de risco para SLT incluem alta carga tumoral, insuficiência renal crônica pré-existente, oligúria, desidratação, hipotensão e urina ácida. Esses pacientes devem ser monitorados de perto e tratados conforme indicação clínica e, a profilaxia apropriada, incluindo hidratação, deve ser considerada.

Risco de cicatrização prejudicada das feridas: a cicatrização prejudicada das feridas pode ocorrer em pacientes que recebem medicamentos que inibem a via de sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Portanto, RETSEVMO tem o potencial de afetar adversamente a cicatrização de feridas.

Suspender RETSEVMO por pelo menos 7 dias antes da cirurgia eletiva. Não administrar por pelo menos 2 semanas após uma cirurgia de grande porte e até a cicatrização adequada da ferida. A

segurança da retomada do RETSEVMO após a resolução das complicações da cicatrização de feridas não foi estabelecida.

Deslizamento da epífise da cabeça do fêmur/epifisiólise do fêmur em pacientes adolescentes: deslizamento da epífise da cabeça do fêmur/epifisiólise do fêmur foi relatado em pacientes adolescentes recebendo RETSEVMO (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Monitorar os pacientes quanto a sintomas indicativos de deslizamento da epífise da cabeça do fêmur/epifisiólise do fêmur e trate conforme apropriado do ponto de vista médico e cirúrgico.

Indutores fortes da CYP3A4: o uso concomitante com indutores potentes de CYP3A4 deve ser evitado, devido ao risco de diminuição da eficácia de RETSEVMO (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Toxicologia não-clínica

Carcinogênese: em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos com RETSEVMO em ratos, foram observados tumores vaginais em algumas fêmeas com níveis de exposição plasmática semelhantes aos níveis observados em pacientes adultos tratados com a dose de 160 mg duas vezes ao dia. Não foram observadas alterações pré-neoplásicas no trato reprodutivo de ratas. A relevância clínica destes achados é desconhecida. RETSEVMO não foi carcinogênico em ratos machos neste estudo.

RETSEVMO não foi carcinogênico em camundongos machos e fêmeas em um estudo de 6 meses.

Mutagênese: RETSEVMO não foi mutagênico nos ensaios de mutação reversa bacteriana *in vitro* (Ames), com ou sem ativação metabólica, ou clastogênico no ensaio de micronúcleo *in vitro* em linfócitos periféricos humanos, com ou sem ativação metabólica. RETSEVMO foi positivo em altas doses no ensaio de micronúcleo *in vivo* em ratos, em aproximadamente 7 vezes acima da $C_{\text{máx}}$ humana na dose recomendada de 160 mg duas vezes ao dia.

Comprometimento da fertilidade: os resultados dos estudos de fertilidade conduzidos em ratos e os resultados de estudos de toxicologia geral em ratos e mini porcos indicaram lesão nos tecidos reprodutivos, sugerindo que RETSEVMO pode comprometer a fertilidade em machos e fêmeas.

Toxicidade juvenil: ratos jovens e adolescentes e mini porcos adolescentes com placas de crescimento abertas administrados com RETSEVMO exibiram alterações microscópicas de hipertrofia, hiperplasia e displasia da cartilagem da placa de crescimento (fise). No estudo com ratos jovens, essas alterações da placa de crescimento foram associadas com a diminuição do comprimento do fêmur e reduções na densidade mineral óssea. Monitorar as placas de crescimento em pacientes adolescentes com placas de crescimento abertas. Considerar interromper ou descontinuar a terapia com base na gravidade de quaisquer anomalias da placa de crescimento e com base em uma avaliação individual de risco-benefício.

Uso durante a gestação, lactação e em pessoas com potencial reprodutivo

Uso em indivíduos com potencial reprodutivo: aconselhar as mulheres com potencial reprodutivo a utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e por pelo menos 2 semanas após a última dose de RETSEVMO. Aconselhar os homens com parceiras do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar contracepção eficaz durante o tratamento e por pelo menos 2 semanas após a última dose de RETSEVMO. RETSEVMO pode prejudicar a fertilidade em homens e mulheres.

Uso durante a gravidez (categoria C): com base nos achados em animais e no seu mecanismo de ação, RETSEVMO pode causar danos fetais quando administrado a gestantes. Em um estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos, RETSEVMO causou malformações e perda fetal em exposições maternas que foram aproximadamente 1,4 vezes a exposição da dose humana recomendada (AUC). Não há dados em humanos disponíveis para informar o risco associado ao medicamento. RETSEVMO só deve ser utilizado durante a gestação se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Uso durante a lactação: não existem dados sobre a presença de RETSEVMO no leite humano, sobre os efeitos de RETSEVMO no lactente ou sobre os efeitos de RETSEVMO na produção de leite. Aconselhar às lactantes a descontinuar a amamentação durante o tratamento com RETSEVMO e por pelo menos 2 semanas após a última dose de RETSEVMO. **O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos para determinar os efeitos de RETSEVMO na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

RETSEVMO 40 mg

Atenção: Contém o corante óxido de ferro preto que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

RETSEVMO 80 mg

Atenção: Contém os corantes azul brilhante e óxido de ferro preto que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potencial de RETSEVMO em afetar outros medicamentos

Substratos da CYP2C8 sensíveis: a administração concomitante de RETSEVMO com substratos da CYP2C8 sensíveis pode aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos da CYP2C8.

Substratos da CYP3A4 sensíveis: a administração concomitante de RETSEVMO com substratos da CYP3A4 sensíveis pode aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos da CYP3A4.

Substratos da P-gp sensíveis: a administração concomitante de RETSEVMO com substratos da glicoproteína-P (P-gp) pode aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos da P-gp.

Potencial de outros medicamentos em afetar RETSEVMO

Inibidores da CYP3A4 potentes: RETSEVMO é metabolizado predominantemente pela CYP3A4. A administração concomitante de RETSEVMO com um inibidor da CYP3A4 potente pode aumentar as concentrações plasmáticas de RETSEVMO (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Indutores da CYP3A4 potentes: a administração concomitante de RETSEVMO com um indutor da CYP3A4 potente pode diminuir as concentrações plasmáticas de RETSEVMO (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Medicamentos que afetam o pH gástrico

RETSEVMO tem solubilidade dependente do pH, com diminuição da solubilidade em um pH mais alto (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Transportadores

RETSEVMO inibe o transportador renal proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE1). Podem ocorrer interações *in vivo* de RETSEVMO com substratos clinicamente relevantes de MATE1, como creatinina.

RETSEVMO é um inibidor *in vitro* da P-gp e da proteína de resistência do câncer de mama (BCRP).

RETSEVMO é um substrato *in vitro* para a P-gp e BCRP.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

RETSEVMO deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). O prazo de validade do medicamento nestas condições de armazenagem é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Cápsula dura de 40 mg: cápsula cinza, gravada com “Lilly 3977” e “40 mg” em tinta preta.

Cápsula dura de 80 mg: cápsula azul, gravada com “Lilly 2980” e “80 mg” em tinta preta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar: RETSEVMO é administrado por via oral, com ou sem alimento, duas vezes ao dia (aproximadamente a cada 12 horas).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia: a dose recomendada de RETSEVMO com base no peso corporal é de:

- Para pacientes abaixo de 50 kg: 120 mg, duas vezes ao dia.

- Para pacientes com 50 kg ou mais: 160 mg, duas vezes ao dia.

O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Em caso de vômito ou esquecimento de uma dose de RETSEVMO, instruir os pacientes a administrarem a próxima dose no horário programado; uma dose adicional não deve ser administrada.

Ajustes de dose

Insuficiência hepática: a dose inicial para pacientes com insuficiência hepática grave é de 80 mg, duas vezes ao dia.

Manejo de reações adversas: o manejo de algumas reações adversas pode requerer a suspensão e/ou redução da dose. Em geral, as reduções de dose devem ser em decréscimos de 40 mg, ver tabelas 9 e 10.

Tabela 9: Ajustes de dose de RETSEVMO recomendados com base no peso corporal para manejo de reações adversas

Ajuste de dose	Pacientes com 50 kg ou mais	Pacientes abaixo de 50 kg
Dose inicial	160 mg, duas vezes ao dia	120 mg, duas vezes ao dia
Primeira redução de dose	120 mg, duas vezes ao dia	80 mg, duas vezes ao dia
Segunda redução de dose	80 mg, duas vezes ao dia	40 mg, duas vezes ao dia
Terceira redução de dose	40 mg, duas vezes ao dia	Não aplicável

Tabela 10: Ajustes de dose para reações adversas

Reação Adversa	Grau	Ajuste de dose
Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite	Grau 1 ou Grau 2	- Não é necessária modificação de dose. - Para Grau 2 persistente ou recorrente apesar das medidas de suporte máximas e não retorno ao valor basal ou Grau 1 em 7 dias, suspender a dose até que a toxicidade seja resolvida para o valor basal ou Grau 1. Retomar na próxima dose mais baixa.
	Grau 3 e Grau 4	- Descontinuar selpercatinibe.
Aumento da ALT ou AST	Grau 3 ou Grau 4	- Suspender a dose até que a toxicidade seja resolvida para o valor basal ou Grau 1 (ver seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS). - Retomar a uma dose reduzida em 2 níveis. - Se após ao menos 2 semanas RETSEVMO for tolerado sem aumento recorrente da ALT ou AST, aumentar a dose em 1 nível. - Se RETSEVMO for tolerado sem recorrência por ao menos 4 semanas, aumentar para a dose tomada antes da ocorrência do aumento da ALT ou AST de grau 3 ou 4. - Descontinuar RETSEVMO permanentemente se o aumento da ALT ou AST de grau 3 ou 4 ocorrer novamente, apesar dos ajustes da dose.
Hipersensibilidade	Todos os graus	- Suspender a dose até que a toxicidade seja resolvida e iniciar tratamento com esteroide (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). - Retomar RETSEVMO na dose de 40 mg, duas vezes ao dia, enquanto continuar com o tratamento com esteroide. - Se após ao menos 7 dias RETSEVMO for tolerado sem hipersensibilidade recorrente, aumentar gradualmente a dose de RETSEVMO em 1 nível de dose a cada semana, até que a dose tomada antes da ocorrência da hipersensibilidade seja alcançada.

		- Reduzir gradualmente a dose de esteroide após RETSEVMO ter sido tolerado por ao menos 7 dias na dose final.
Prolongamento do intervalo QT	Grau 3	- Suspender a dose para intervalos QTcF > 500 ms até que o QTcF retorne para < 470 ms (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). - Retomar o tratamento com RETSEVMO no próximo nível de dose mais baixa.
	Grau 4	- Descontinuar RETSEVMO permanentemente se o prolongamento do QT permanecer descontrolado após duas reduções de dose ou se o paciente apresentar sinais ou sintomas de arritmia grave.
Hipertensão	Grau 3	- Os valores basais da pressão arterial devem ser \leq 140/90 mmHg antes de iniciar RETSEVMO (ver seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS). - Suspender RETSEVMO temporariamente para hipertensão grave até que seja controlada com tratamento médico. Retomar a administração no próximo nível de dose mais baixa se clinicamente indicado.
	Grau 4	- Descontinuar RETSEVMO permanentemente se a hipertensão clinicamente significativa não conseguir ser controlada.
Eventos hemorrágicos	Grau 3 ou Grau 4	- Suspender RETSEVMO até recuperação ao estado basal. - Descontinuar RETSEVMO para eventos hemorrágicos graves ou de ameaça à vida.
Outras reações adversas	Grau 3 ou Grau 4	- Suspender RETSEVMO até recuperação ao estado basal. - Descontinuar RETSEVMO para eventos graves ou de ameaça à vida.

Inibidores potentes de CYP: evitar o uso concomitante de inibidores potentes de CYP (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Se a administração concomitante com um inibidor potente da CYP3A não puder ser evitada, reduzir a dose atual de RETSEVMO em 50%. Se o inibidor da CYP3A for descontinuado, aumentar a dose de RETSEVMO (após 3 a 5 meias-vidas do inibidor) para a dose que era utilizada antes de iniciar o inibidor.

Indutores potentes de CYP: evitar o uso concomitante de indutores potentes de CYP (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Inibidores de bomba de prótons: administrar RETSEVMO com alimento (acompanhado por uma refeição e não em jejum), quando usado concomitantemente a um inibidor de bomba de prótons (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Antagonistas do receptor H₂: administrar RETSEVMO 2 horas antes dos antagonistas do receptor H₂ (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Antiácidos de ação local: administrar RETSEVMO 2 horas antes ou 2 horas após antiácidos de ação local (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Pacientes com tumores sólidos avançados com alteração no gene *RET* - RETSEVMO como agente único (LIBRETTO-001)

A Tabela 11 exibe a frequência e a gravidade das reações adversas ao medicamento relatadas em pacientes tratados com RETSEVMO em um estudo de fase 1/2 aberto, multicêntrico, de escalonamento de dose em pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células avançado com fusão no gene *RET*, câncer de tireoide avançado com fusão no gene *RET*, câncer de tireoide medular avançado com mutação no gene *RET* ou outros tumores com alteração no gene *RET*.

A mediana do tempo de tratamento para a população geral de segurança foi de 30,09 meses. A mediana de idade foi de 59 anos (variação: 15 a 92 anos), 0,4% eram pacientes pediátricos entre 12 e 17 anos de idade, 24,5% tinham entre 65 e 74 anos de idade, 8,6% tinham entre 75 e 84 anos de idade e 1,0% tinha mais de 85 anos de idade.

No geral, nenhuma diferença foi observada na segurança ou eficácia de RETSEVMO entre pacientes que tinham pelo menos 65 anos de idade e pacientes mais novos. As reações adversas graves ocorreram em 26,76% dos pacientes. As mais comuns foram pneumonia (6,57%), hemorragia (3,23%) e dispneia (3,11%). A descontinuação permanente devido à reação adversa ocorreu em 4,18% dos pacientes que receberam RETSEVMO. As reações adversas comuns (dois ou mais pacientes) que resultaram em descontinuação permanente incluíram ALT aumentada (0,72%), fadiga (0,6%), AST aumentada (0,48%), pneumonia (0,36%), hemorragia (0,36%), dor abdominal (0,36%), hipersensibilidade (0,36%), quilotórax/ascite quilosa (0,36%), trombocitopenia (0,36%) e hipertensão (0,24%). Reações adversas fatais ocorreram em 1,43% dos pacientes (4 casos fatais de hemorragia, nenhum avaliado pelo investigador como relacionado ao medicamento, 4 casos fatais de pneumonia e 3 casos fatais de dispneia).

Os grupos de frequência são definidos de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis).

Tabela 11: Reações adversas ao medicamento em pacientes que receberam RETSEVMO como agente único (LIBRETTO-001)

Classe de Sistemas e Órgãos	Reação Adversa	RETSEVMO (N=837)	
		Toxicidade de Todos os Graus (%)	Toxicidade Grau ≥ 3 (%)
Distúrbios Endócrinos	<i>Muito Comum</i> Hipotireoidismo ^a	16,2	0,0
Distúrbios Gastrointestinais	<i>Muito Comum</i> Diarreia ^a	50,5	5,9
	<i>Muito Comum</i> Boca seca ^a	43,7	0,0
	<i>Muito Comum</i> Dor abdominal ^a	36,6	3,1
	<i>Muito Comum</i> Constipação	35,2	0,8
	<i>Muito Comum</i> Náusea	34,5	1,7
	<i>Muito Comum</i> Vômito ^a	27,0	2,4
	<i>Muito Comum</i> Estomatite ^a	17,4	0,4
	<i>Comum</i> Ascite quilosa ^a	1,9	0,2
Distúrbios Gerais e	<i>Muito Comum</i> Edema ^a	51,7	1,1

Quadros Clínicos no Local de Administração	<i>Muito Comum</i> Fadiga ^a	48,6	3,9
	<i>Muito Comum</i> Pirexia	18,9	0,2
Distúrbios do Sistema Imunitário	<i>Comum</i> Hipersensibilidade ^{a,b}	5,7	1,9
Infecções e Infestações	<i>Muito Comum</i> Infecção no trato urinário ^a	20,2	2,3
	<i>Muito Comum</i> Pneumonia ^a	13,1	6,8
Distúrbios Cardíacos	<i>Muito Comum</i> QT prolongado no eletrocardiograma ^a	21,1	4,9
Distúrbios Vasculares	<i>Muito Comum</i> Hipertensão ^a	43,0	20,0
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	<i>Muito Comum</i> Apetite diminuído	22,1	0,8
Distúrbios do Sistema Nervoso	<i>Muito Comum</i> Cefaleia ^a	29,4	1,8
	<i>Muito Comum</i> Tontura ^a	21,3	0,4
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	<i>Muito Comum</i> Tosse ^d	27,1	0,0
	<i>Muito Comum</i> Dispneia	26,5	3,9
	<i>Comum</i> Doença pulmonar intersticial/Pneumonite ^a	2,6	0,5
	<i>Comum</i> Quilotórax	2,2	0,6
Distúrbios dos Tecidos Cutâneos e Subcutâneos	<i>Muito Comum</i> Erupção cutânea ^a	37,6	0,7
Investigações ^c	<i>Muito Comum</i> AST aumentada	61,3	10,4
	<i>Muito Comum</i> Cálcio diminuído	60,8	7,4
	<i>Muito Comum</i> Albumina diminuída	59,7	3,5
	<i>Muito Comum</i> ALT aumentada	56,7	12,2
	<i>Muito Comum</i> Contagem de linfócitos diminuída	55,1	21,6
	<i>Muito Comum</i> Creatinina sérica aumentada	51,0	3,6
	<i>Muito Comum</i> Contagem de células brancas diminuída	50,7	2,9

	<i>Muito Comum</i> Sódio diminuído	47,4	12,8
	<i>Muito Comum</i> Fosfatase alcalina aumentada	42,6	4,3
	<i>Muito Comum</i> Plaquetas diminuídas	40,3	3,8
	<i>Muito Comum</i> Magnésio diminuído	36,1	0,6
	<i>Muito Comum</i> Hemoglobina diminuída	33,8	4,0
	<i>Muito Comum</i> Bilirrubina total aumentada	30,8	2,9
	<i>Muito Comum</i> Contagem de neutrófilos diminuída	26,4	3,6
	<i>Muito Comum</i> Potássio diminuído	21,7	2,5
Distúrbios dos Sistemas Hematológico e Linfático	<i>Muito comum</i> Hemorragia ^a	24,3	3,5

^a Termo consolidado.

^b As reações de hipersensibilidade foram caracterizadas por uma erupção maculopapular frequentemente precedida por uma febre associada com artralgias/mialgias durante o primeiro ciclo de tratamento do paciente (normalmente entre os Dias 7-21).

^c Com base em avaliações laboratoriais. A porcentagem é calculada com base no número de pacientes com avaliação no período basal e pelo menos uma avaliação após o período basal como o denominador, que foi 806 para contagem de linfócitos diminuída, 830 para magnésio diminuído, 814 para contagem de neutrófilos diminuída e 834 para os demais.

^d Inclui tosse, tosse produtiva.

Pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células com fusão no gene *RET* – RETSEVMO como agente único (LIBRETTO-431)

A Tabela 12 exibe a frequência e a gravidade das reações adversas ao medicamento relatadas em pacientes tratados com RETSEVMO em um estudo de fase 3 aberto, multicêntrico em pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células avançado ou metastático com fusão no gene *RET*.

Tabela 12: Reações adversas ao medicamento em pacientes que receberam RETSEVMO como agente único (LIBRETTO-431)

Classe de Sistemas e Órgãos	Reação Adversa	RETSEVMO (N=158)	
		Toxicidade de Todos os Graus (%)	Toxicidade Grau ≥ 3 (%)
Distúrbios Endócrinos	<i>Muito Comum</i> Hipotireoidismo ^a	12,7	0,0
Distúrbios Gastrointestinais	<i>Muito Comum</i> Diarreia ^a	44,3	1,3
	<i>Muito Comum</i> Boca seca ^a	39,2	0,0
	<i>Muito Comum</i> Dor abdominal ^a	25,3	0,6

	<i>Muito Comum</i> Constipação	21,5	0,0
	<i>Muito comum</i> Estomatite ^a	17,7	0,0
	<i>Muito Comum</i> Náusea	12,7	0,0
	<i>Muito Comum</i> Vômito ^a	12,7	0,0
	<i>Comum</i> Ascite quilosa ^a	1,3	1,3
Distúrbios Gerais e Quadros Clínicos no Local de Administração	<i>Muito Comum</i> Edema ^a	41,1	2,5
	<i>Muito Comum</i> Fadiga ^a	32,3	3,2
	<i>Muito Comum</i> Pirexia	13,3	0,6
Distúrbios do Sistema Imunitário	<i>Comum</i> Hipersensibilidade ^{a,b}	1,9	0,6
Infecções e Infestações	<i>Muito Comum</i> Infecção do trato urinário ^a	12,0	0,6
	<i>Comum</i> Pneumonia ^a	9,5	3,8
Distúrbios Cardíacos	<i>Muito Comum</i> QT prolongado no eletrocardiograma ^a	20,3	8,9
Distúrbios Vasculares	<i>Muito Comum</i> Hipertensão ^a	48,1	20,3
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	<i>Muito Comum</i> Apetite diminuído	17,1	0,0
Distúrbios do Sistema Nervoso	<i>Muito Comum</i> Cefaleia ^a	13,9	0,0
	<i>Comum</i> Tontura ^a	8,2	0,6
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	<i>Comum</i> Doença pulmonar intersticial/Pneumonite ^a	4,4	0,6
	<i>Incomum</i> Quilotórax	0,6	0,0
Distúrbios dos Tecidos Cutâneos e Subcutâneos	<i>Muito Comum</i> Erupção cutânea ^a	32,9	1,9
Investigações ^c	<i>Muito Comum</i> ALT aumentada	80,9	21,0
	<i>Muito Comum</i> AST aumentada	76,9	9,6
	<i>Muito Comum</i> Contagem de células brancas diminuída	56,5	1,3
	<i>Muito Comum</i> Contagem de linfócitos diminuída	53,2	8,4

	<i>Muito Comum</i> Contagem de neutrófilos diminuída	53,2	1,9
	<i>Muito Comum</i> Plaquetas diminuídas	52,6	3,2
	<i>Muito Comum</i> Cálcio diminuído	52,6	1,9
	<i>Muito Comum</i> Bilirrubina total aumentada	51,6	1,3
	<i>Muito Comum</i> Fosfatase alcalina aumentada	35,0	1,3
	<i>Muito Comum</i> Sódio diminuído	30,8	3,2
	<i>Muito Comum</i> Albumina diminuída	24,8	0,0
	<i>Muito Comum</i> Creatinina sérica aumentada	22,9	0,0
	<i>Muito Comum</i> Hemoglobina diminuída	21,4	0,0
	<i>Muito Comum</i> Potássio diminuído	17,4	1,3
	<i>Muito Comum</i> Magnésio diminuído	16,0	0,6

^a Termo consolidado.

^b As reações de hipersensibilidade foram caracterizadas por uma erupção maculopapular frequentemente precedida por uma febre associada com artralgias/mialgias durante o primeiro ciclo de tratamento do paciente (normalmente entre os Dias 7-21).

^c Com base em avaliações laboratoriais. A porcentagem é calculada com base no número de pacientes com avaliação no período basal e pelo menos uma avaliação após o período basal como o denominador.

Pacientes com câncer de tireoide medular avançado com mutação no gene *RET* – RETSEVMO como agente único (LIBRETTO-531)

A Tabela 13 exibe a frequência e a gravidade das reações adversas ao medicamento relatadas em pacientes tratados com RETSEVMO em um estudo de fase 3 aberto, multicêntrico em pacientes com câncer de tireoide medular avançado ou metastático com mutação no gene *RET*.

Tabela 13: Reações adversas ao medicamento em pacientes que receberam RETSEVMO como agente único (LIBRETTO-531)

Classe de Sistemas e Órgãos	Reação Adversa	RETSEVMO (N=193)	
		Toxicidade de Todos os Graus (%)	Toxicidade Grau ≥ 3 (%)
Distúrbios Endócrinos	<i>Muito Comum</i> Hipotireoidismo ^a	11,4	0,0
Distúrbios Gastrointestinais	<i>Muito Comum</i> Boca seca ^a	32,1	0,5

	<i>Muito Comum</i> Diarreia	26,4	3,1
	<i>Muito Comum</i> Dor abdominal ^a	18,1	0,5
	<i>Muito Comum</i> Constipação	16,1	0,0
	<i>Muito comum</i> Estomatite ^a	14,0	0,5
	<i>Muito Comum</i> Náusea	10,4	1,0
	<i>Comum</i> Vômito ^a	7,8	0,0
	<i>Incomum</i> Ascite quilosa ^a	0,5	0,0
Distúrbios Gerais e Quadros Clínicos no Local de Administração	<i>Muito Comum</i> Edema ^a	32,6	0,0
	<i>Muito Comum</i> Fadiga ^a	28	4,1
	<i>Muito Comum</i> Pirexia	11,9	1,0
Distúrbios do Sistema Imunitário	<i>Incomum</i> Hipersensibilidade ^{a,b}	0,5	0,5
Infecções e Infestações	<i>Comum</i> Infecção do trato urinário ^a	7,8	1,0
	<i>Comum</i> Pneumonia ^a	1,6	1,0
Distúrbios Cardíacos	<i>Muito Comum</i> QT prolongado no eletrocardiograma ^a	13,5	4,7
Distúrbios Vasculares	<i>Muito Comum</i> Hipertensão ^a	43,0	19,2
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	<i>Muito Comum</i> Apetite diminuído	11,9	0,5
Distúrbios do Sistema Nervoso	<i>Muito Comum</i> Cefaleia ^a	22,8	0,5
	<i>Comum</i> Tontura ^a	7,8	0,0
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	<i>Comum</i> Doença pulmonar intersticial/Pneumonite ^a	2,0	0,0
Distúrbios dos Tecidos Cutâneos e Subcutâneos	<i>Muito Comum</i> Erupção cutânea ^a	18,7	1,6
Investigações ^c	<i>Muito Comum</i> Cálcio diminuído	55,1	5,4
	<i>Muito Comum</i> ALT aumentada	53,0	16,4
	<i>Muito Comum</i> AST aumentada	46,5	5,4

<i>Muito Comum</i> Contagem de linfócitos diminuída	41,1	18,4
<i>Muito Comum</i> Contagem de células brancas diminuída	39,3	2,1
<i>Muito Comum</i> Fosfatase alcalina aumentada	36,8	6,0
<i>Muito Comum</i> Contagem de neutrófilos diminuída	33,0	14,1
<i>Muito Comum</i> Bilirrubina total aumentada	31,9	1,1
<i>Muito Comum</i> Plaquetas diminuídas	28,0	1,1
<i>Muito Comum</i> Creatinina sérica aumentada	26,9	5,9
<i>Muito Comum</i> Sódio diminuído	19,9	3,2
<i>Muito Comum</i> Hemoglobina diminuída	17,8	2,1
<i>Muito Comum</i> Albumina diminuída	10,6	1,1
<i>Comum</i> Magnésio diminuído	9,2	3,3
<i>Comum</i> Potássio diminuído	7,6	0,0

^a Termo consolidado.

^b As reações de hipersensibilidade foram caracterizadas por uma erupção maculopapular frequentemente precedida por uma febre associada com artralgias/mialgias durante o primeiro ciclo de tratamento do paciente (normalmente entre os Dias 7-21).

^c Com base em avaliações laboratoriais. A porcentagem é calculada com base no número de pacientes com avaliação no período basal e pelo menos uma avaliação após o período basal como o denominador.

Outras reações adversas

Deslizamento da epífise da cabeça do fêmur/epifisiólise do fêmur tem sido comumente observado (6,4%) em pacientes pediátricos e adolescentes tratados com RETSEVMO (n=47).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, utilizar terapia de suporte. Não há antídoto conhecido para a superdosagem de RETSEVMO.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1260.0204

Produzido por:

Lilly del Caribe, Inc. – Carolina – Porto Rico

Importado e Registrado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br

Venda sob prescrição.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/05/2024.