

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrRETEVMO^{MC}

Selpercatinib Capsules

Capsules de 40 mg et de 80 mg, par voie orale

Inhibiteur de la protéine kinase

RETEVMO^{MC}, indiqué en monothérapie pour le traitement :

- des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique comportant une fusion du gène *RET*,
- des adultes et des enfants de 12 ans et plus atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) non résécable de stade avancé ou métastatique comportant des mutations du gène *RET*,
- des adultes atteints d'un cancer de la thyroïde différencié de stade avancé ou métastatique comportant une fusion du gène *RET* (ne se prêtant pas à une intervention chirurgicale ou à un traitement par de l'iode radioactif) ayant reçu un traitement antérieur par le sorafénib ou le lenvatinib, ou les deux,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant RETEVMO^{MC}, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

Fabriqué par Loxo Oncology, Inc.
281 Tresser Blvd, 9th Floor
Stamford, CT 06901, USA

Date d'approbation initiale :
11 juin 2021

Distribué par Eli Lilly Canada Inc.
Exchange Tower
130, rue King Ouest, bureau 900
C.P. 73
Toronto (Ontario)
M5X 1B1
1-888-545-5972
www.lilly.ca

Date de révision :
11 janvier 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 288545

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	2024-10
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2023-10
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2025-01
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2023-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2025-01
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	2024-06

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ..	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Allaitement.....	15
7.1.3 Enfants (moins de 18 ans)	15
7.1.5 Patients atteints d'insuffisance hépatique	16
7.1.6 Patients atteints d'insuffisance rénale	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables	16
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	17
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	21
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	25
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	25
9.4 Interactions médicament-médicament.....	25
9.5 Interactions médicament-aliment	32

9.6	Interactions médicament-plante médicinale	32
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	32
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
10.1	Mode d'action	32
10.2	Pharmacodynamie	33
10.3	Pharmacocinétique	33
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	35
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	35
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	36
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	36
14	ESSAIS CLINIQUES.....	36
14.1	Essais cliniques par indication	36
	Cancer du poumon non à petites cellules métastatique comportant une fusion du gène <i>RET</i>	36
	Cancer médullaire de la thyroïde comportant des mutations du gène <i>RET</i>	40
	Cancer de la thyroïde comportant une fusion du gène <i>RET</i>	43
15	MICROBIOLOGIE.....	45
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	45
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	47

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

RETEVMO (selpercatinib) est indiqué en monothérapie pour le traitement :

- des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique comportant une fusion du gène *RET*,
- des adultes et des enfants de 12 ans et plus atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) non résécable de stade avancé ou métastatique comportant des mutations du gène *RET*,
- des adultes atteints d'un cancer de la thyroïde différencié de stade avancé ou métastatique comportant une fusion du gène *RET* (ne se prêtant pas à une intervention chirurgicale ou à un traitement par de l'iode radioactif) ayant reçu un traitement antérieur par le sorafénib ou le lenvatinib, ou les deux.

Le traitement par RETEVMO ne doit être instauré qu'après confirmation d'une fusion ou de mutations du gène *RET* par un test validé (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

L'efficacité clinique prometteuse de RETEVMO pour les indications susmentionnées repose sur les taux de réponse objective (TRO) et la durée des réponses (DR) observés dans le cadre de LIBRETTO-001, une étude multicentrique et multicohorte ouverte de phase I/II menée auprès de patients présentant des altérations spécifiques du gène *RET* (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

Enfants (de 12 à 17 ans) : Les données présentées à Santé Canada et soumises à son examen établissent l'efficacité clinique prometteuse de RETEVMO chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) non résécable de stade avancé ou métastatique comportant des mutations du gène *RET* (voir la section [7.1.3 Enfants \(moins de 18 ans\)](#)).

Enfants (moins de 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité de RETEVMO chez les patients âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies (voir la section [7.1.3 Enfants \(moins de 18 ans\)](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : Parmi les 837 patients figurant dans la base de données sur l'innocuité qui avaient reçu RETEVMO dans le cadre de l'étude LIBRETTO-001, 34 % (287 patients) avaient 65 ans et plus et 10 % (80 patients), 75 ans et plus. Aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité de RETEVMO n'a été observée globalement entre les patients âgés de 65 ans et plus et ceux plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

RETEVMO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Toxicité embryo-fœtale (voir la section [7.1.1 Femmes enceintes](#))
- Hémorragie (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#))
- Hépatotoxicité (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#))
- Hypersensibilité (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#))
- Hypertension (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypertension](#))
- Maladie pulmonaire interstitielle ou pneumonite (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire](#))
- Allongement de l'intervalle QTc (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#) et [10.2 Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque](#))

Le traitement par RETEVMO doit uniquement être prescrit et pris en charge par un professionnel de la santé qualifié et expérimenté dans l'utilisation d'agents anticancéreux.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La présence d'une fusion du gène *RET* (chez les patients atteints d'un CPNPC ou d'un cancer de la thyroïde) ou d'une mutation du gène *RET* (chez les patients atteints d'un CMT) doit être confirmée au moyen d'un test validé avant l'instauration du traitement par RETEVMO.
- La tension artérielle des patients doit être optimisée avant l'instauration du traitement par RETEVMO.
- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, réduire la dose de RETEVMO (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).
- L'intervalle QT et les taux sériques d'électrolytes doivent être mesurés au début du traitement et régulièrement pendant le traitement (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de RETEVMO est calculée en fonction du poids corporel :

- Moins de 50 kg : 120 mg 2 fois par jour
- 50 kg ou plus : 160 mg 2 fois par jour

RETEVMO est administré environ toutes les 12 heures, par voie orale, jusqu'à l'évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) pesant moins de 50 kg ou au moins 50 kg devraient recevoir une dose réduite de 80 mg deux fois par jour (voir la

section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)) et faire l'objet d'une vérification plus fréquente de leurs taux d'ALAT et d'ASAT, selon la pertinence clinique.

Santé Canada n'a approuvé aucune indication chez les enfants de moins de 12 ans (voir la section [1 INDICATIONS](#)).

Modifications posologiques en présence d'effets indésirables

Le [tableau 1](#) indique les modifications de la dose recommandées en cas d'allongement de l'intervalle QT, d'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou d'alanine aminotransférase (ALAT), d'hypersensibilité, d'hypertension, d'hémorragies, de maladie pulmonaire interstitielle ou de pneumonite et d'autres effets indésirables de grade 3 ou 4.

Le [tableau 2](#) présente les recommandations posologiques pour RETEVMO, pour procéder à une réduction de la dose par palier dans le cadre de la prise en charge de ces effets indésirables. Le traitement par RETEVMO doit être arrêté définitivement si le patient ne tolère pas le troisième palier de réduction de la dose.

Tableau 1 – Modifications posologiques recommandées pour RETEVMO en présence d'effets indésirables

Effet indésirable	Grade*	Modification de la dose
Allongement de l'intervalle QT	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par RETEVMO jusqu'à ce que la toxicité reflète un retour à l'état initial ou à un grade 1. • Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure. • Cesser définitivement le traitement par RETEVMO si l'allongement de l'intervalle QT n'est toujours pas maîtrisé après deux réductions de dose.
	Grade 4 ou si le patient montre des signes ou des symptômes d'arythmie grave	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser définitivement le traitement par RETEVMO.
Augmentation du taux d'ASAT ou d'ALAT	Grades 3 et 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par RETEVMO et vérifier les taux d'ASAT et d'ALAT une fois par semaine jusqu'au retour à un grade 1 ou à l'état initial. • Reprendre le traitement à raison d'une dose réduite de deux paliers et vérifier les taux d'ASAT et d'ALAT une fois par semaine. • La dose de RETEVMO peut être augmentée d'un palier après au moins 2 semaines sans recrudescence du taux d'ASAT ou d'ALAT. • La dose de RETEVMO peut être augmentée à celle prise avant la hausse (grade 3 ou 4) des taux d'ALAT ou d'ASAT après au moins 4 semaines sans recrudescence de ces taux. Continuer à vérifier les taux d'ASAT/ALAT une fois par semaine pendant 4 semaines par la suite.

Effet indésirable	Grade*	Modification de la dose
		<ul style="list-style-type: none"> • Cesser définitivement le traitement par RETEVMO si des effets toxiques de grade 3 ou supérieur sont de nouveau observés en dépit des réductions de dose.
Hypersensibilité	Tous grades confondus	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par RETEVMO jusqu'à résolution de la toxicité et instaurer une corticothérapie. • Une fois l'hypersensibilité résolue, reprendre le traitement par RETEVMO à raison d'une dose réduite de trois paliers, tout en poursuivant la corticothérapie. • Si le traitement est bien toléré et qu'il n'y a pas de récurrence de l'hypersensibilité après une semaine, augmenter la dose de RETEVMO d'un palier par semaine en s'assurant que RETEVMO est bien toléré pendant au moins une semaine avant de passer au palier de dose suivant. • Réduire graduellement la dose de corticostéroïdes lorsque RETEVMO a été bien toléré pendant au moins sept jours à la dose du dernier palier. • Cesser définitivement le traitement par RETEVMO si une toxicité est de nouveau observée en dépit des réductions de dose.
Hypertension	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par RETEVMO jusqu'à ce que l'hypertension soit maîtrisée par un traitement médicamenteux. • Une fois l'hypertension maîtrisée, reprendre le traitement par RETEVMO à la dose immédiatement inférieure.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser le traitement par RETEVMO.
Hémorragies	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par RETEVMO jusqu'au retour à l'état initial ou à un grade 0 ou 1. • Cesser le traitement par RETEVMO en cas d'hémorragies sévères ou mettant la vie en danger.
Maladie pulmonaire interstitielle ou pneumonite	Grade 2 qui ne revient pas à l'état initial ou à un grade 1 dans un délai de 7 jours malgré des mesures de soutien maximales	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre RETEVMO jusqu'à ce que la toxicité reflète un retour à l'état initial ou à un grade 1. • Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.
	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser le traitement par RETEVMO.
Autres effets indésirables	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par RETEVMO jusqu'au retour à l'état initial ou à un grade 0 ou 1. • Reprendre à une dose réduite.

* La gravité d'un effet indésirable était définie selon les critères communs de terminologie pour les effets indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE pour *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Tableau 2 – Dose recommandée de RETEVMO par palier de réduction de dose pour la prise en charge des effets indésirables

Paliers de réduction de dose	Dose recommandée de RETEVMO	
	Patients pesant moins de 50 kg	Patients pesant 50 kg ou plus
1 ^{re} réduction	80 mg par voie orale, 2 fois par jour	120 mg par voie orale, 2 fois par jour
2 ^e réduction	40 mg par voie orale, 2 fois par jour	80 mg par voie orale, 2 fois par jour
3 ^e réduction	40 mg par voie orale, 1 fois par jour	40 mg par voie orale, 2 fois par jour

Modifications posologiques en raison de l'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants ou modérément puissants du CYP3A4

Éviter l'emploi concomitant de RETEVMO et d'inhibiteurs puissants ou modérément puissants du CYP3A4. Si la coadministration d'un inhibiteur puissant ou modérément puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, réduire la dose RETEVMO actuelle conformément aux recommandations figurant dans le [tableau 3](#) et surveiller l'intervalle QTc plus fréquemment par électrocardiographie. Après l'interruption de l'inhibiteur jusqu'à concurrence de trois à cinq demi-vies d'élimination, reprendre le traitement par RETEVMO à la dose administrée avant le début du traitement par l'inhibiteur du CYP3A4 (voir les sections [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

Tableau 3 – Dose recommandée de RETEVMO en raison de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérément puissants du CYP3A4

Dose de RETEVMO actuelle	Dose recommandée de RETEVMO	
	Avec un inhibiteur modérément puissant du CYP3A	Avec un inhibiteur puissant du CYP3A
120 mg par voie orale, 2 fois par jour	80 mg par voie orale, 2 fois par jour	40 mg par voie orale, 2 fois par jour
160 mg par voie orale, 2 fois par jour	120 mg par voie orale, 2 fois par jour	80 mg par voie orale, 2 fois par jour

Il n'existe aucune donnée concernant l'innocuité de l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A et de RETEVMO chez les patients pour qui une réduction de dose avait été requise en raison d'effets indésirables.

Modifications posologiques en raison de l'administration concomitante d'agents acidoréducteurs

Éviter l'administration concomitante de RETEVMO et d'un inhibiteur de la pompe à protons, de RETEVMO et d'un antagoniste des récepteurs de l'histamine de type 2 (H2) ou de RETEVMO et d'un antiacide à action locale (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)). S'il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante de RETEVMO et

- d'un inhibiteur de la pompe à protons, prendre RETEVMO avec des aliments;
- d'un antagoniste des récepteurs H2, prendre RETEVMO 2 heures avant ou 10 heures après l'administration de l'antagoniste;
- d'un antiacide à action locale, prendre RETEVMO 2 heures avant ou 2 heures après l'administration de l'antiacide.

4.4 Administration

RETEVMO peut être pris avec ou sans nourriture, sauf s'il doit être administré en concomitance avec un inhibiteur de la pompe à protons (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Les patients doivent être avisés qu'ils doivent avaler la capsule entière (sans l'ouvrir, l'écraser ou la mâcher).

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose de RETEVMO, il doit attendre et prendre la dose suivante à l'heure prévue, à moins qu'il y ait plus de six heures d'attente jusqu'à la prochaine dose prévue.

Si le patient vomit après avoir pris une dose de RETEVMO, il ne doit pas en prendre une autre. Le patient doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote connu à RETEVMO. Le traitement d'un surdosage de RETEVMO doit consister en mesures générales de soutien. La surveillance par électrocardiographie est recommandée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage de RETEVMO

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule de 40 mg ou de 80 mg	Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, encre d'imprimerie de qualité pharmaceutique, FD&C bleu n° 1 (capsule de 80 mg seulement), gélatine, oxyde de fer noir

RETEVMO (selpercatinib) est offert en capsules dures de couleur grise (40 mg) ou bleue (80 mg).

Les capsules de 40 mg ont un corps de gélatine dure et opaque de couleur grise (taille 2) sur lequel figurent les inscriptions « Lilly 3977 » et « 40 mg ». Elles sont offertes dans des flacons de 75 mL contenant 60 capsules.

Les capsules de 80 mg ont un corps de gélatine dure et opaque de couleur bleue (taille 0) sur lequel figurent les inscriptions « Lilly 2980 » et « 80 mg ». Elles sont offertes dans des flacons de 125 mL et de 190 mL contenant respectivement 60 et 120 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Cancérogénèse et mutagenèse

Dans une étude d'une durée de 2 ans ayant évalué la cancérogénicité chez le rat, des tumeurs vaginales ont été observées chez 5 % des femelles ayant reçu une dose de 40 mg/kg de selpercatinib (environ 1 fois l'exposition clinique associée à la dose de 160 mg deux fois par jour, selon l'ASC) [voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)].

Cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QTc : RETEVMO provoque un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)). Un allongement de l'intervalle QTc peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, notamment de torsades de pointes. L'emploi de RETEVMO doit être évité chez les patients atteints de troubles qui peuvent accroître le risque de torsade de pointes.

La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. Généralement, le risque de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc provoqué par le médicament. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Parmi les facteurs de risque habituellement associés à la torsade de pointes dans la population en général, citons entre autres les suivants : le sexe féminin, l'âge ≥ 65 ans, l'allongement de l'intervalle QTc initial, la présence de variantes génétiques touchant les canaux ioniques cardiaques ou des protéines régulatrices, en particulier celles associées au syndrome du QT long congénital, des antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans, la présence d'une cardiopathie (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie ou trouble de la conduction), des antécédents d'arythmies, des déséquilibres électrolytiques (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou des troubles entraînant des déséquilibres électrolytiques (p. ex., vomissements persistants, troubles de l'alimentation), la bradycardie, des événements neurologiques aigus (p. ex., hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien), le diabète sucré et la neuropathie autonome.

Il faut éviter l'administration concomitante de RETEVMO avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et/ou des inhibiteurs puissants ou modérément puissants du CYP3A, car cela pourrait allonger davantage l'intervalle QTc. L'administration concomitante de RETEVMO avec des agents reconnus comme étant une cause notoire de bradycardie (p. ex., bêtabloquants, inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, clonidine et digoxine) ou des médicaments qui peuvent entraîner une baisse des taux d'électrolytes commande la prudence (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Surveiller l'intervalle QTc plus fréquemment chez ces patients (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Les patients doivent avoir un intervalle QTcF ≤ 470 ms et un taux sérique d'électrolytes dans la plage des valeurs normales avant l'instauration d'un traitement par RETEVMO. Réaliser une électrocardiographie et un dosage sérique des électrolytes avant l'instauration du traitement par RETEVMO et pendant celui-ci. L'emploi de RETEVMO doit être évité chez les patients qui

présentent une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou une hypocalcémie non corrigée (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Selon la gravité de l'allongement de l'intervalle QTc, il pourrait être nécessaire d'interrompre le traitement et de réduire la dose, ou d'abandonner définitivement le traitement par RETEVMO (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Hypertension : Une hypertension est survenue chez 43 % des patients participant à l'étude LIBRETTO-001, notamment une hypertension de grade 3 ou 4 chez 20 % des patients (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les cas d'hypertension survenus en cours de traitement ont été le plus souvent pris en charge par l'administration concomitante d'antihypertenseurs.

La tension artérielle des patients doit être optimisée avant l'instauration du traitement par RETEVMO. Surveiller la tension artérielle des patients pendant toute la durée du traitement par RETEVMO. Selon l'ampleur de l'augmentation de la tension artérielle, la dose de RETEVMO pourrait devoir être modifiée (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). Cesser définitivement le traitement par RETEVMO en présence d'une hypertension importante sur le plan médical qui ne peut être maîtrisée par un traitement antihypertenseur.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

RETEVMO peut influencer sur la capacité à conduire ou à faire fonctionner des machines. Il faut aviser les patients d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines au cas où ils éprouveraient de la fatigue ou des étourdissements pendant le traitement par RETEVMO.

Endocrinien/métabolisme

Hypothyroïdie : L'hypothyroïdie a été observée chez 16,2 % des patients ayant reçu RETEVMO dans le cadre de l'étude LIBRETTO-001 (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le traitement par RETEVMO peut entraîner l'apparition ou l'aggravation d'une hypothyroïdie. Il faut surveiller les patients pour déceler l'hypothyroïdie et les traiter selon les besoins médicaux (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Hématologique

RETEVMO peut provoquer des hémorragies graves, y compris des cas mortels. Des hémorragies de grade 3 ou plus sont survenues chez 3,5 % des patients ayant reçu RETEVMO; 4 (0,5 %) de ces cas, dont deux cas d'hémorragie cérébrale, un cas d'hémorragie à l'endroit de la trachéostomie et un cas d'hémoptyisie ont été mortels.

Cesser définitivement le traitement par RETEVMO en cas d'hémorragies sévères ou mettant la vie en danger.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Des effets hépatiques indésirables graves sont survenus chez 4,2 % des patients participant à l'étude LIBRETTO-001 traités par RETEVMO (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Une augmentation du taux d'ASAT est survenue chez 61 % des patients, dont des effets de grade 3 ou 4 chez 10 % d'entre eux. Une augmentation du taux d'ALAT s'est produite chez 57 % des patients, dont des effets de grade 3 ou 4 chez 12 % d'entre eux. Le temps médian écoulé avant la survenue d'une première augmentation du taux d'ASAT était de 4,7 semaines (intervalle : 5 jours à 4 ans); il était de 4,4 semaines (intervalle : 6 jours à 3,6 ans) pour l'ALAT.

Vérifier les taux d'ALAT et d'ASAT avant d'instaurer un traitement par RETEVMO. Ces taux doivent également être vérifiés toutes les deux semaines au cours des trois premiers mois du traitement,

puis tous les mois par la suite, ou plus souvent selon la pertinence clinique. Selon la gravité de l'augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT, suspendre ou cesser définitivement le traitement par RETEVMO, ou en réduire la dose (voir les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez 5,7 % des patients recevant RETEVMO, dont des réactions d'hypersensibilité de grade 3 chez 1,9 % d'entre eux. Le temps médian écoulé avant la survenue d'une réaction d'hypersensibilité était de 1,9 semaine (intervalle : 5 jours à 3,9 ans). Les signes et symptômes d'une hypersensibilité comprenaient de la fièvre, des éruptions cutanées ainsi que des arthralgies ou des myalgies s'accompagnant d'une diminution du nombre de plaquettes ou d'une augmentation du taux d'ALAT ou d'ASAT.

En présence de signes ou de symptômes d'hypersensibilité, suspendre le traitement par RETEVMO jusqu'à résolution de la toxicité, puis instaurer une corticothérapie. Une fois l'hypersensibilité résolue, reprendre le traitement par RETEVMO à raison d'une dose réduite de trois paliers pendant une semaine. Augmenter la dose de RETEVMO d'un palier par semaine si le traitement est bien toléré. Augmenter la dose de RETEVMO d'un palier par semaine si le traitement est bien toléré et qu'il n'y a pas de récurrence de l'hypersensibilité après une semaine. Poursuivre la corticothérapie jusqu'à ce que la dose cible soit atteinte, puis réduire graduellement la dose (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). Cesser définitivement le traitement par RETEVMO si des effets toxiques sont de nouveau observés en dépit des réductions de dose.

Respiratoire

Maladie pulmonaire interstitielle ou pneumonite : Des maladies pulmonaires interstitielles et/ou pneumonites graves, mettant la vie en danger ou mortelles peuvent survenir chez les patients traités par RETEVMO (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut surveiller les patients pour déceler tout symptôme pulmonaire évoquant une maladie pulmonaire interstitielle ou une pneumonite et administrer le traitement médical approprié.

En fonction de la gravité de la maladie pulmonaire interstitielle ou de la pneumonite, il pourrait être nécessaire d'interrompre ou de cesser le traitement par RETEVMO (voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Santé sexuelle

Reproduction : Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer de prendre les précautions nécessaires pour éviter une grossesse pendant toute la durée du traitement par RETEVMO.

Il faut également les aviser d'utiliser une méthode de contraception des plus efficaces pendant le traitement par RETEVMO et pendant au moins deux semaines suivant la prise de la dernière dose.

Vérifier que toute femme apte à procréer n'est pas enceinte avant d'instaurer le traitement par RETEVMO.

Informez les hommes en couple avec une femme apte à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins deux semaines après la dernière dose de RETEVMO (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Fertilité : RETEVMO peut altérer la fertilité chez les hommes et les femmes aptes à procréer (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Fonction sexuelle : Informer les hommes que l'utilisation de RETEVMO peut être associée à une dysfonction érectile. Les médicaments utilisés pour traiter la dysfonction érectile peuvent être des substrats sensibles du CYP3A4 et doivent être employés avec prudence en cas d'administration concomitante avec RETEVMO (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Réaliser une électrocardiographie et un dosage sérique des électrolytes avant d'instaurer le traitement par RETEVMO. Les patients doivent avoir un intervalle QTcF ≤ 470 ms avant l'instauration d'un traitement par RETEVMO. L'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie doivent être corrigées avant le début ou la poursuite du traitement par RETEVMO. Vérifier les électrocardiogrammes et les taux sériques d'électrolytes de tous les patients une semaine après le début du traitement par RETEVMO, puis au moins une fois par mois pendant les six premiers mois du traitement, ou plus souvent selon la pertinence clinique. Surveiller l'intervalle QTc plus fréquemment chez les patients qui présentent un risque accru de torsade de pointes (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de l'intervalle QTc](#)) et chez les adolescents pesant moins de 50 kg (voir la section [7.1.3 Enfants \(moins de 18 ans\)](#)). Surveiller l'intervalle QTc plus fréquemment chez les patients qui reçoivent RETEVMO en association avec des inhibiteurs puissants ou modérément puissants du CYP3A ou des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Maîtriser l'hypertension avant d'instaurer le traitement par RETEVMO. Surveiller la tension artérielle une semaine après le début de traitement, puis tous les mois pendant 6 mois, ou plus souvent selon la pertinence clinique (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)).

Surveiller la fonction thyroïdienne avant et durant le traitement par RETEVMO (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie](#)).

Vérifier les taux d'ALAT et d'ASAT avant d'instaurer le traitement par RETEVMO et, par la suite, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois du traitement, puis mensuellement ou plus souvent selon la pertinence clinique (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Surveiller le cartilage de conjugaison chez les adolescents dont celui-ci n'est pas soudé. Envisager d'interrompre ou d'abandonner le traitement selon la gravité de toute anomalie du cartilage de conjugaison et après avoir soupesé les risques et les bienfaits dans chaque cas.

Chez les adolescents, surveiller l'apparition de symptômes évoquant une épiphysiolyse fémorale supérieure (EFS) comme des douleurs à la hanche/au genou ou l'apparition d'une boiterie, et traiter médicalement ou chirurgicalement selon les besoins.

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été observés chez 0,9 % des patients atteints d'un carcinome médullaire de la thyroïde et chez 0,3 % des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules recevant RETEVMO. Les patients peuvent courir un risque de SLT s'ils ont une tumeur qui se développe rapidement, s'ils ont une charge tumorale élevée, s'ils présentent un dysfonctionnement rénal ou encore s'ils souffrent de déshydratation. Il faut

surveiller de près tout patient exposé à un risque, envisager de lui administrer la prophylaxie adéquate, y compris l'hydratation, et le traiter comme l'exige la situation clinique.

Troubles de la cicatrisation des plaies

La cicatrisation des plaies peut être altérée chez les patients qui reçoivent des médicaments inhibant la voie de signalisation du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF, de l'anglais *vascular endothelial growth factor*). Par conséquent, RETEVMO peut nuire à la cicatrisation des plaies.

Suspendre le traitement par RETEVMO au moins 7 jours avant une chirurgie non urgente. Attendre au moins deux semaines après une intervention chirurgicale importante et jusqu'à la cicatrisation adéquate de la plaie avant de reprendre le traitement par RETEVMO. L'innocuité de la reprise du traitement par RETEVMO après la résolution des complications quant à la cicatrisation des plaies n'a pas été établie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

RETEVMO ne doit pas être administré durant la grossesse. RETEVMO, d'après son mode d'action et les résultats d'études menées chez l'animal, peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Dans une étude sur le développement embryofœtal menée chez le rat durant l'organogenèse, le selpercatinib a entraîné des effets tératogènes en plus d'être associé à des cas d'embryolétalité et de malformations chez les femelles gravides exposées à des doses à peu près égales à celle recommandée chez l'humain (selon l'aire sous la courbe [ASC]) (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence du selpercatinib dans le lait maternel humain ni sur les effets de cet agent sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Comme RETEVMO est susceptible d'avoir des effets indésirables graves chez les bébés nourris au sein, aviser toute femme qui allaite qu'elle doit s'abstenir de nourrir son enfant au sein pendant le traitement par RETEVMO et pendant au moins deux semaines suivant l'administration de la dernière dose de RETEVMO.

7.1.3 Enfants (moins de 18 ans)

L'étude LIBRETTO-001 n'incluait que 3 adolescents (âgés respectivement de 15, 16 et 17 ans) atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde de stade avancé ou métastatique comportant des mutations du gène *RET*; aucun adolescent atteint d'un cancer de la thyroïde comportant une fusion du gène *RET* n'y a pris part. Aucun résultat inattendu en matière d'innocuité n'a été signalé chez ces patients pédiatriques, comparativement à la population adulte.

Des cas d'épiphysiolyse fémorale supérieure (EFS) ont été rapportés chez des adolescents recevant RETEVMO (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Chez les adolescents, surveiller l'apparition de symptômes évoquant une EFS, par exemple, douleurs à la hanche/au genou ou apparition d'une boiterie, et traiter médicalement ou chirurgicalement selon les besoins.

RETEVMO est associé à un risque potentiel de ralentissement de la croissance. D'après des études non cliniques, les animaux ont montré des signes d'hypertrophie pharyngée et de dysplasie dentaire à des doses entraînant des expositions à des doses équivalant à environ 3 fois (chez le rat) et 0,3 fois (chez le porc miniature) l'exposition humaine associée à la dose clinique de 160 mg administrée deux fois par jour. Chez les rats juvéniles, des modifications

du cartilage de conjugaison épiphysaire ont été associées à une diminution de la longueur du fémur et à des réductions irréversibles de la densité minérale osseuse (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Ces observations peuvent être pertinentes pour les enfants dont le cartilage de conjugaison n'est pas soudé. Surveiller le cartilage de conjugaison chez les adolescents dont celui-ci n'est pas soudé. Envisager d'interrompre ou d'abandonner le traitement selon la gravité de toute anomalie du cartilage de conjugaison et après avoir soupesé les risques et les bienfaits dans chaque cas.

RETEVMO pourrait altérer la fertilité chez les adolescents aptes à procréer (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

L'innocuité de l'utilisation à long terme de RETEVMO chez les adolescents n'a pas été évaluée.

L'innocuité et l'efficacité de RETEVMO chez les patients de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Il convient de réduire la dose de RETEVMO chez les adolescents pesant moins de 50 kg (voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)) et de surveiller l'intervalle QTc plus fréquemment par électrocardiographie.

7.1.5 Patients atteints d'insuffisance hépatique

On a recueilli peu de données portant sur l'innocuité de l'utilisation de RETEVMO chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, lesquels devraient recevoir une dose réduite de RETEVMO (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) et faire l'objet d'une vérification plus fréquente de leurs taux d'ALAT et d'ASAT, selon la pertinence clinique.

7.1.6 Patients atteints d'insuffisance rénale

L'administration de RETEVMO à des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) n'est pas recommandée (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent rapportés (chez au moins 25 % des patients), y compris les résultats de laboratoire anormaux, par ordre décroissant de fréquence, ont été les suivants : œdème, diarrhée, fatigue, sécheresse buccale, hypertension, augmentation du taux d'ASAT, éruption cutanée, douleur abdominale, augmentation du taux d'ALAT, constipation, nausées, hausse de la créatininémie, céphalées, toux, vomissements et dyspnée.

Les résultats de laboratoire anormaux les plus souvent rapportés (chez au moins 25 % des patients), par ordre décroissant de fréquence, ont été les suivants : augmentation du taux d'ASAT, diminution du taux de calcium, baisse de l'albuminémie, augmentation du taux d'ALAT, hausse de la glycémie, diminution du nombre de lymphocytes, hausse de la créatininémie, diminution du nombre de leucocytes, diminution du taux de sodium, augmentation du taux de phosphatase alcaline, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du taux de potassium, baisse de la glycémie, augmentation du taux de cholestérol total, diminution du taux de magnésium, diminution de l'hémoglobine, augmentation de la bilirubine totale et diminution du nombre de neutrophiles.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 51 % des patients traités par RETEVMO. Les effets indésirables graves les plus fréquents (survenus chez au moins 2 % des patients) étaient la pneumonie, l'hémorragie, la dyspnée, l'épanchement pleural, l'hyponatrémie,

la douleur abdominale, la septicémie et la diarrhée (voir le [tableau 5](#), notes de bas de page pour obtenir la liste des termes composites qu'englobent certains des termes généraux pertinents).

Au total, 6 % des patients sont décédés à la suite d'un effet indésirable; les événements survenus chez plus d'un patient incluaient l'insuffisance respiratoire (n = 10), l'arrêt cardiaque (n = 8), la septicémie (n = 5), la pneumonie (n = 4), l'hémorragie (n = 4), la dyspnée (n = 3), l'insuffisance cardiaque (n = 2) et la détérioration générale de l'état de santé physique (n = 2).

Chez les patients traités par RETEVMO, 10 % ont dû cesser définitivement le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement chez au moins 0,5 % des patients incluaient les suivants : augmentation du taux d'ALAT (0,7 %), fatigue (0,6 %), septicémie (0,5 %) et augmentation du taux d'ASAT (0,5 %).

Chez les patients traités par RETEVMO, 68 % ont vu leur traitement interrompu en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables ayant nécessité l'interruption du traitement chez au moins 5 % des patients comprenaient les suivants : augmentation du taux d'ALAT ou d'ASAT, diarrhée, hypertension et allongement de l'intervalle QT.

Des réductions de dose en raison d'un effet indésirable sont survenues chez 43 % des patients traités par RETEVMO. Les effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose chez plus de 2 % des patients comprenaient les suivants : augmentation du taux d'ALAT ou d'ASAT, fatigue, allongement de l'intervalle QT, diarrhée, hypersensibilité au médicament et ascite.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité de RETEVMO a été évaluée chez 837 patients dans le cadre d'une étude multicentrique et multicohorte ouverte de phase I/II et comportant un seul groupe (LIBRETTO-001). L'âge médian était de 59 ans (intervalle : de 15 à 92 ans); 3 (0,4 %) des patients étaient des enfants de moins de 18 ans; 51 % étaient des hommes; et 68 % étaient de race blanche, 23 % étaient d'origine asiatique, 5 % étaient d'origine hispanique ou latine et 3 % étaient de race noire. L'indice fonctionnel selon l'ECOG était de 0 à 1 (95 %) ou de 2 (5 %). Les patients atteints d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque (y compris le syndrome du QT long) au départ n'ont pas été inclus dans l'étude LIBRETTO-001. Les patients présentaient, pour la plupart, des tumeurs métastatiques porteuses d'une altération du gène *RET*, notamment un cancer du poumon non à petites cellules comportant une fusion du gène *RET* (n = 362), un cancer médullaire de la thyroïde comportant des mutations du gène *RET* (n = 324), et un cancer de la thyroïde de stade avancé comportant une fusion du gène *RET* (n = 66). L'étude portait sur l'administration de RETEVMO en monothérapie, à raison de 160 mg, par voie orale, deux fois par jour. Au total, 96 % des patients ont reçu au moins une dose de RETEVMO à la dose recommandée de 160 mg, par voie orale, deux fois par jour. Ces patients ont reçu un traitement par RETEVMO d'une durée médiane de 30,1 mois (intervalle : de 0,1 à 66,8 mois).

Le [tableau 5](#) présente les effets indésirables survenus en cours de traitement observés chez au moins 10 % des patients ayant reçu RETEVMO dans l'étude LIBRETTO-001.

Tableau 5 – Effets indésirables survenus en cours de traitement (EIST) chez au moins 10 % des patients de l'étude LIBRETTO-001 traités par RETEVMO

Classification par système et organe Terme privilégié ^a	RETEVMO N = 837	
	Tous grades confondus ^b n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Hémorragie ^c	203 (24,3)	25 (3,0)
Thrombopénie	145 (17,3)	29 (3,5)
Leucopénie	126 (15,1)	13 (1,6)
Lymphopénie	122 (14,6)	49 (5,9)
Anémie	119 (14,2)	28 (3,3)
Neutropénie	96 (11,5)	22 (2,6)
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie ^d	136 (16,2)	0
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée ^e	423 (50,5)	49 (5,9)
Sécheresse de la bouche ^f	366 (43,7)	0
Douleur abdominale ^g	306 (36,6)	26 (3,1)
Constipation	295 (35,2)	7 (0,8)
Nausées	289 (34,5)	14 (1,7)
Vomissements ^h	226 (27,0)	20 (2,4)
Stomatite ⁱ	146 (17,4)	3 (0,4)
Ascite	124 (14,8)	17 (2,0)
Reflux gastroœsophagien pathologique	120 (14,3)	3 (0,4)
Distension abdominale	119 (14,2)	2 (0,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Œdème ^j	433 (51,7)	9 (1,1)
Fatigue ^k	407 (48,6)	33 (3,9)
Pyrexie	158 (18,9)	2 (0,2)
Asthénie	94 (11,2)	11 (1,3)
Infections et infestations		
Infection urinaire ^l	169 (20,2)	19 (2,3)
Infection par le coronavirus	118 (14,1)	9 (1,1)
Pneumonie ^m	110 (13,1)	53 (6,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	102 (12,2)	4 (0,5)

Classification par système et organe Terme privilégié ^a	RETEVMO N = 837	
	Tous grades confondus ^b n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Investigations		
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	316 (37,8)	73 (8,7)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	305 (36,4)	99 (11,8)
Augmentation du taux sanguin de créatinine ⁿ	253 (30,2)	20 (2,4)
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG ^o	177 (21,1)	41 (4,9)
Augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline	128 (15,3)	21 (2,5)
Augmentation du taux sanguin de bilirubine	100 (11,9)	13 (1,6)
Augmentation du poids corporel	98 (11,7)	19 (2,3)
Diminution du poids corporel	94 (11,2)	6 (0,7)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	185 (22,1)	7 (0,8)
Hypocalcémie	142 (17,0)	24 (2,9)
Hyponatrémie	139 (16,6)	77 (9,2)
Hypoalbuminémie	121 (14,5)	9 (1,1)
Hypomagnésémie	117 (14,0)	3 (0,4)
Hyperkaliémie	107 (12,8)	17 (2,0)
Hypokaliémie	90 (10,8)	17 (2,0)
Hyperphosphatémie	89 (10,6)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	192 (22,9)	3 (0,4)
Dorsalgie	187 (22,3)	17 (2,0)
Extrémités douloureuses	114 (13,6)	3 (0,4)
Myalgie	111 (13,3)	3 (0,4)
Douleur musculosquelettique	87 (10,4)	1 (0,1)
Affections du système nerveux		
Céphalées ^p	246 (29,4)	15 (1,8)
Étourdissements ^q	178 (21,3)	3 (0,4)
Affections psychiatriques		
Insomnie	137 (16,4)	0

Classification par système et organe Terme privilégié ^a	RETEVMO N = 837	
	Tous grades confondus ^b n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Affections des organes reproducteurs et du sein		
Dysfonction érectile ^{r,s}	70 (16,4)	3 (0,7)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux ^t	227 (27,1)	0
Dyspnée ^u	222 (26,5)	33 (3,9)
Épanchement pleural	118 (14,1)	22 (2,6)
Dysphonie	96 (11,5)	1 (0,1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ^v	315 (37,6)	6 (0,7)
Sécheresse cutanée	136 (16,2)	0
Alopécie	87 (10,4)	0
Affections vasculaires		
Hypertension ^w	360 (43,0)	167 (20)

^a Les termes relatifs aux effets indésirables signalés ont été codés selon la terminologie du MedDRA (version 21.0).

^b La gravité des EI survenus en cours de traitement a été établie selon les CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (version 4.03).

^c Le terme général « hémorragie » comprend l'hémorragie, l'épistaxis, l'hématurie, l'hémoptyisie, les contusions, l'hémorragie rectale, l'hémorragie vaginale, les ecchymoses, l'hématochézie, les pétéchies, l'hématome traumatique, l'hémorragie anale, les vésicules sanguines, la présence de sang dans les urines, l'hémorragie cérébrale, l'hémorragie conjonctivale, l'hémorragie gastrique, l'hémorragie intracrânienne, l'hémorragie hémorroïdaire, l'hématome spontané, l'hématome de la paroi abdominale, l'angine bulleuse hémorragique, la coagulation intravasculaire disséminée, l'hémorragie diverticulaire, l'hématome oculaire, l'hémorragie sous-cutanée, l'accident vasculaire cérébral hémorragique, l'hémorragie oculaire, l'hémorragie gastro-intestinale, le saignement gingival, l'hématémèse, l'hématome hépatique, l'hémorragie hépatique, l'hémorragie intraabdominale, l'hémorragie laryngée, l'hémorragie digestive basse, le mélæna, la ménorragie, l'hémorragie buccale, l'hémorragie occulte, l'hémorragie œsophagienne, l'hémorragie postérieure à l'intervention, l'hématome pelvien, l'hématome périorbital, l'hémorragie périorbitale, l'hémorragie pharyngée, l'hémorragie postménopausique, la contusion pulmonaire, le purpura, l'hémorragie rétinienne, l'hématome rétropéritonéal, l'hémorragie sclérale, l'hémorragie cutanée, l'hémorragie méningée, l'hémorragie sous-durale, l'hémothorax traumatique, l'hémorragie tumorale, l'hémorragie digestive haute, l'hémorragie utérine et l'hématome au point de ponction du vaisseau.

^d Le terme général « hypothyroïdie » comprend l'augmentation de l'hormone thyroïdienne stimulante dans le sang, l'augmentation de la thyroxine libre, les tests anormaux de la fonction thyroïdienne, l'augmentation de l'hormone triiodothyronine, l'hypothyroïdie post-opératoire, un taux anormal d'hormone thyroïdienne dans le sang, la thyroïdite et la diminution de la triiodothyronine libre.

^e Le terme général « diarrhée » comprend la diarrhée, l'incontinence anale, la défécation impérieuse, les selles fréquentes et l'hypermotilité gastro-intestinale.

^f Le terme général « sécheresse de la bouche » comprend la sécheresse de la bouche et la sécheresse des muqueuses.

^g Le terme général « douleur abdominale » comprend la douleur abdominale haute, la douleur abdominale basse, la gêne abdominale et la douleur gastro-intestinale.

^h Le terme général « vomissements » comprend les vomissements, les haut-le-cœur et la régurgitation.

- i Le terme général « stomatite » comprend la stomatite, l'ulcération buccale, l'inflammation des muqueuses et les vésicules de la muqueuse.
- j Le terme général « œdème » comprend l'œdème périphérique, l'œdème du visage, l'œdème périorbital, l'œdème oculaire, l'œdème palpébral, l'œdème orbital, l'œdème localisé, l'œdème généralisé, le lymphœdème, l'œdème génital, l'œdème scrotal, l'enflure périphérique, l'enflure scrotale, l'enflure, l'enflure du visage, l'enflure des yeux, l'œdème de Quincke, l'œdème cutané, l'enflure testiculaire et l'enflure vulvo-vaginale.
- k Le terme général « fatigue » comprend la fatigue, l'asthénie et le malaise.
- l Le terme général « infection des voies urinaires » comprend l'infection des voies urinaires, la cystite, l'infection des voies urinaires à *Escherichia coli*, la pyélonéphrite causée par *Escherichia coli*, l'infection rénale, la présence de nitrites dans les urines, la pyélonéphrite, l'urétrite, l'infection bactérienne des voies urinaires, l'infection urogénitale fongique et l'urosepsie.
- m Le terme général « pneumonie » comprend la pneumonie, l'infection pulmonaire, la pneumonie par aspiration, l'empyème, la consolidation pulmonaire, l'infection pleurale, la pneumonie bactérienne, la pneumonie staphylococcique, la pneumonie atypique, l'abcès pulmonaire, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, la pneumonie à pneumocoques et la pneumonie par le virus respiratoire syncytial.
- n Le terme général « augmentation de la créatininémie » comprend l'augmentation de la créatininémie, l'atteinte rénale aiguë, l'insuffisance rénale et le dysfonctionnement rénal.
- o Le terme général « allongement de l'intervalle QT à l'ECG » comprend l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme et l'anomalie de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.
- p Le terme général « céphalées » comprend les céphalées, les céphalées causées par la sinusite et les céphalées de tension.
- q Le terme général « étourdissements » comprend les étourdissements, le vertige, la présyncope et les étourdissements posturaux.
- r Le terme général « dysfonction érectile » comprend la dysfonction érectile, la dysfonction érectile organique et la dysfonction érectile psychogénique.
- s Sur la base des patients de sexe masculin traités avec le selpercatinib (n = 426).
- t Le terme général « toux » comprend la toux productive.
- u Le terme général « dyspnée » comprend la dyspnée à l'effort et la dyspnée au repos.
- v Le terme général « éruption cutanée » comprend l'éruption érythémateuse, l'éruption maculaire, l'éruption maculopapuleuse, l'éruption morbilliforme, l'éruption prurigineuse, la desquamation, la dermatite, l'urticaire, l'éruption exfoliative, l'éruption papuleuse, la dermatite allergique, l'éruption folliculaire, l'éruption généralisée, l'éruption pustuleuse, l'éruption en forme de papillon et l'éruption vésiculeuse.
- w Le terme général « hypertension » comprend l'hypertension et l'élévation de la tension artérielle.

Dans l'étude LIBRETTO-001, une dysfonction érectile a été plus fréquemment observée chez les patients de sexe masculin qui présentaient un cancer médullaire de la thyroïde comportant des mutations du gène *RET* (25,9 %) et qui étaient traités avec le selpercatinib que chez les patients de sexe masculin qui présentaient un CPNPC ou un cancer de la thyroïde de stade avancé comportant une fusion du gène *RET* (6,5 % et 12,5 %, respectivement).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les autres effets indésirables peu courants survenus en cours de traitement (tous grades confondus) chez moins de 10 % et chez au moins 1 % des patients (fréquence globale) comprenaient les suivants :

Affections hématologiques et du système lymphatique : lymphadénopathie, leucocytose, anémie ferriprive.

Affections cardiaques : fibrillation auriculaire, bradycardie, palpitations, épanchement péricardique, bradycardie sinusale, tachycardie sinusale, tachycardie, insuffisance cardiaque, angor.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, vertige, otalgie, hypoacousie.

Affections endocriniennes : hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne.

Affections oculaires : sécheresse oculaire, vision trouble, cataracte, troubles visuels, corps flottants vitréens, blépharite, glaucome.

Affections gastro-intestinales : colite, dysphagie, dyspepsie, entérite, flatulences, hémorroïdes, gastrite, mal de dents, œsophagite, caries dentaires, hernie ombilicale, hernie inguinale, glossodynie, épaissement de la paroi gastro-intestinale, odynophagie, éructation, hématochézie, dysesthésie orale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : gêne thoracique, douleur thoracique, frissons, troubles de la démarche, syndrome d'allure grippale, douleur thoracique d'origine non cardiaque, inflammation muqueuse, douleur, détérioration générale de l'état de santé physique, intolérance à la température.

Affections hépatobiliaires : hyperbilirubinémie, cholécystite, cholélithiase.

Affections du système immunitaire : hypersensibilité, allergie saisonnière, allergie au produit de contraste.

Infections et infestations : bronchite, conjonctivite, diverticulite, gastroentérite, rhinopharyngite, candidose buccale, panaris superficiel, pharyngite, septicémie, sinusite, infection cutanée, infection dentaire, infection des voies respiratoires, rhinite, cellulite, otite, grippe, gastroentérite virale, laryngite, infection oculaire, folliculite, zona, herpès buccal, otite moyenne.

Lésions, intoxications et complications d'interventions : chute, douleur liée à l'intervention, lacération, lésion à un membre, fracture dentaire, fracture d'une côte, abrasion cutanée, complication liée à la vaccination, piqûre d'arthropode.

Investigations : augmentation des taux sanguins de cholestérol, de lactate-déshydrogénase, de phosphore, de gamma-glutamyltransférase, de lipase, de transaminases, de créatine phosphokinase, d'hémoglobine, d'amylase, de bilirubine conjuguée et d'urée, diminution des taux sanguins de magnésium, de protéines totales et d'albumine, augmentation de la tension artérielle, des résultats des tests de la fonction hépatique, et résultat positif au dépistage du coronavirus.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, hypercalcémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypernatrémie, hyperuricémie, hypoglycémie, hypophosphatémie, carence en vitamine D, hypermagnésémie, carence en fer, carence en vitamine B₁₂, hypertriglycémie, hypoprotéinémie.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur osseuse, douleur au flanc, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur thoracique d'origine musculosquelettique, raideur musculosquelettique, épiphysiolyse fémorale supérieure (enfants et adolescents), enflure des articulations, douleur à l'aîne, arthrite, douleur à la mâchoire, protrusion du disque intervertébral, arthrose, cervicalgie.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : douleurs néoplasiques, carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde cutané, douleur tumorale.

Affections du système nerveux : amnésie, trouble de l'attention, dysgueusie hypoesthésie, atteinte de la mémoire, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie sensorielle périphérique, convulsions, syncope, tremblements, sciatgie, trouble de l'équilibre, aphasie, névralgie, accident vasculaire cérébral, trouble cognitif, migraine, neuropathie motrice périphérique, somnolence, anosmie, ataxie, accident ischémique transitoire.

Affections psychiatriques : anxiété, état confusionnel, délire, dépression, baisse de la libido, agitation.

Affections du rein et des voies urinaires : lésion rénale aiguë, dysurie, urgence mictionnelle, pollakiurie, protéinurie, insuffisance rénale, incontinence urinaire, rétention urinaire, maladie rénale chronique, néphrolithiase, douleurs touchant le tractus urinaire.

Affections des organes reproducteurs et du sein : douleur pelvienne, gynécomastie, cycles menstruels irréguliers.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : hypoxie, congestion nasale, sécheresse nasale, douleur oropharyngée, maladie pulmonaire interstitielle ou pneumonite, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire, rhinite allergique, congestion des sinus, syndrome de toux ayant pour origine les voies aériennes supérieures, douleur pleurétique, chylothorax, rhinorrhée, respiration sifflante, congestion des voies respiratoires inférieures, gorge sèche, pneumothorax.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : acné, dermatite acnéiforme, eczéma, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, réaction de photosensibilité, prurit, lésion cutanée, ulcère cutané, ongle incarné, décoloration cutanée, escarre de décubitus, douleur cutanée, hyperkératose, dermatite de contact, ecchymose, onychoclasie, rosacée, hyperpigmentation cutanée, xérodémie.

Affections vasculaires : embolie, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hypotension, lymphœdème, refroidissement des extrémités, hypotension orthostatique, syndrome de Raynaud.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Le tableau suivant ([Tableau 6](#)) présente les variations en cours de traitement, par rapport aux valeurs initiales, des résultats de laboratoire anormaux observés chez les patients de l'étude LIBRETTO-001 traités par RETEVMO.

Tableau 6 – Aggravation des résultats de laboratoire anormaux par rapport aux résultats d'analyse de départ chez au moins 15 % des patients de l'étude LIBRETTO-001 traités par RETEVMO

Résultats de laboratoire anormaux ^b	RETEVMO ^a	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Biochimie		
Augmentation du taux d'ASAT	511 (61)	87 (10)
Diminution du taux de calcium	507 (61)	62 (7)
Diminution du taux d'albumine	497 (60)	29 (3)
Augmentation du taux d'ALAT	473 (57)	102 (12)
Augmentation du taux de glucose	461 (55)	31 (4)
Augmentation du taux de créatinine	425 (51)	30 (4)
Diminution du taux de sodium	395 (47)	107 (13)

Résultats de laboratoire anormaux ^b	RETEVMO ^a	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	355 (43)	36 (4)
Augmentation du taux de potassium	322 (39)	27 (3)
Diminution du taux de glucose	318 (38)	11 (1)
Augmentation du taux de cholestérol total	303 (37)	14 (2)
Diminution du taux de magnésium	300 (36)	5 (1)
Augmentation du taux de bilirubine	257 (31)	24 (3)
Diminution du taux de phosphate	194 (23)	37 (4)
Diminution du taux de potassium	181 (22)	21 (3)
Hématologie		
Diminution du nombre de lymphocytes	444 (55)	174 (22)
Diminution du nombre de globules blancs	423 (51)	24 (3)
Diminution du nombre de plaquettes	336 (40)	32 (4)
Diminution du taux d'hémoglobine	282 (34)	33 (4)
Diminution du nombre de neutrophiles	215 (26)	29 (4)

^a Le dénominateur pour chacun des paramètres de laboratoire est établi selon le nombre de patients (entre 806 et 834) pour lesquels des valeurs de laboratoire avaient été obtenues au départ et après le traitement.

^b La gravité des EI survenus en cours de traitement a été établie selon les CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (version 4.03), sauf pour l'augmentation du taux de créatinine, dont la gravité a été établie à l'aide de la version 5.0 de ces mêmes critères.

Électrocardiogrammes : Des effets indésirables prenant la forme d'un allongement de l'intervalle QTc ont été rapportés lors d'études cliniques chez des patients recevant RETEVMO. Dans l'étude LIBRETTO-001, la variation par rapport aux valeurs initiales de l'intervalle QTcF s'établissait en moyenne entre 18 et 22 ms 2 heures après l'administration de la dose, à partir du jour 8, chez les patients qui ont commencé à recevoir RETEVMO à raison de 160 mg deux fois par jour. En cours de traitement, des valeurs supérieures à 480 ms et à 500 ms pour ce qui est de l'intervalle QTcF ont été rapportées chez 20,1 % et 8,1 % des patients, respectivement. Des augmentations supérieures à 60 ms pour ce qui est de l'intervalle QTcF ont été rapportées chez 21,6 % des patients (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie](#)).

Le traitement par le selpercatinib à 160 mg deux fois par jour a également été associé à une baisse de la fréquence cardiaque d'environ -5 bpm à -9 bpm et à un allongement de l'intervalle PR d'environ 5 ms à 9 ms, par rapport au départ, 2 heures après l'administration de la dose, à partir du jour 8.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le selpercatinib est un substrat du CYP3A4, par lequel il est principalement métabolisé.

L'administration concomitante de RETEVMO et d'un inhibiteur puissant ou modérément puissant du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de selpercatinib et ainsi accroître le risque d'apparition de certains effets indésirables liés au traitement par RETEVMO, y compris l'allongement de l'intervalle QTc.

L'administration concomitante de RETEVMO et d'un inducteur puissant ou modérément puissant du CYP3A4 peut réduire les concentrations plasmatiques de selpercatinib.

L'administration concomitante de RETEVMO et de substrats sensibles au CYP3A4 peut accroître les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4. L'administration concomitante de RETEVMO et de substrats sensibles au CYP2C8 peut accroître les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C8.

Le selpercatinib inhibe la protéine de transport du rein MATE1 (protéine d'extrusion de multiples médicaments et toxines 1). Des interactions *in vivo* sont possibles entre le selpercatinib et des substrats cliniquement pertinents de MATE1, comme la créatinine. RETEVMO peut entraîner une augmentation du taux sérique de créatinine en raison de l'inhibition du transporteur MATE1 intervenant dans la sécrétion tubulaire rénale, sans modifier la fonction glomérulaire.

Le selpercatinib est un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP, de l'anglais *Breast Cancer Resistance Protein*).

L'administration concomitante de RETEVMO et de substrats de la BCRP ou de la P-gp augmente les concentrations plasmatiques de ces derniers, ce qui peut accroître le risque d'effets indésirables liés à ces substrats.

L'administration concomitante de RETEVMO et d'agents acidoréducteurs peut réduire les concentrations plasmatiques de selpercatinib et, par le fait même, l'activité antitumorale de RETEVMO.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les effets d'autres médicaments sur RETEVMO sont présentés au [tableau 7](#), et les effets de RETEVMO sur d'autres médicaments, au [tableau 8](#). Les médicaments apparaissant dans ces tableaux sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction. Cette liste n'est pas exhaustive.

Tableau 7 – Effets d’autres médicaments sur RETEVMO

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments qui peuvent accroître les concentrations plasmatiques de selpercatinib			
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 comprenant, sans s’y limiter, l’itraconazole, la clarithromycine, le voriconazole, le kétoconazole, le ritonavir, la télithromycine et le posaconazole	EC, T	L’administration concomitante de doses multiples d’itraconazole (200 mg, 1 f.p.j.) et d’une dose unique de selpercatinib (160 mg) a augmenté l’ASC _{0-∞} du selpercatinib de 133 % et sa C _{max} de 30 %.	L’administration concomitante de RETEVMO et d’un inhibiteur puissant du CYP3A4 peut accroître le risque d’apparition de certains effets indésirables liés au traitement par RETEVMO, y compris l’allongement de l’intervalle QTc. Éviter l’administration concomitante de RETEVMO et de puissants inhibiteurs du CYP3A4. Si la coadministration d’un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, réduire la dose actuelle de RETEVMO (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) et surveiller l’intervalle QTc plus fréquemment par électrocardiographie.
Inhibiteurs modérément puissants du CYP3A4 comprenant, sans s’y limiter, le diltiazem, le fluconazole, le vérapamil et la ciprofloxacine	T	L’administration concomitante de doses multiples de diltiazem (60 mg, 3 f.p.j.), de fluconazole (200 mg, 1 f.p.j.) ou de vérapamil (80 mg, 3 f.p.j.) et de doses multiples de selpercatinib (160 mg, 2 f.p.j.) devrait, selon l’analyse de modélisation, augmenter l’ASC du selpercatinib de 60 % à 99 % et sa C _{max} de 46 % à 76 %.	L’administration concomitante de RETEVMO et d’un inhibiteur modérément puissant du CYP3A4 peut accroître le risque d’apparition de certains effets indésirables liés au traitement par RETEVMO, y compris l’allongement de l’intervalle QTc. Éviter l’administration concomitante de RETEVMO et d’inhibiteurs modérément puissants du CYP3A4. Si la coadministration d’un inhibiteur modérément puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, réduire la dose actuelle de RETEVMO (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) et surveiller l’intervalle QTc plus fréquemment par électrocardiographie.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments qui peuvent réduire les concentrations plasmatiques de selpercatinib			
Inducteurs puissants du CYP3A4 comprenant, sans s'y limiter, la rifampine, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, la dexaméthasone et la rifabutine	EC, T	L'administration concomitante de doses multiples de rifampine (600 mg, 1 f.p.j.) et d'une dose unique de selpercatinib (160 mg) a réduit l'ASC _{0-∞} du selpercatinib de 87 % et sa C _{max} de 70 %.	L'administration concomitante de RETEVMO et d'un inducteur puissant du CYP3A peut réduire l'activité antitumorale de RETEVMO. Éviter l'administration concomitante de RETEVMO et de puissants inducteurs du CYP3A4.
Inducteurs modérément puissants du CYP3A4 comprenant, sans s'y limiter, le bosentan et l'éfavirenz	T	L'administration concomitante de doses multiples de bosentan (62,5 mg, 2 f.p.j. ou 125 mg, 2 f.p.j.) ou d'éfavirenz (600 mg, 1 f.p.j.) et de doses multiples de selpercatinib (160 mg, 2 f.p.j.) devrait, selon l'analyse de modélisation, réduire l'ASC du selpercatinib de 40 % à 70 % et sa C _{max} de 34 % à 57 %.	L'administration concomitante de RETEVMO et d'un inducteur modérément puissant du CYP3A peut réduire l'activité antitumorale de RETEVMO. Éviter l'administration concomitante de RETEVMO et d'inducteurs modérément puissants du CYP3A4.
Inducteurs faibles du CYP3A4 comprenant, sans s'y limiter, le modénafil	T	L'administration concomitante de doses multiples de modénafil (200 mg, 1 f.p.j.) et de doses multiples de selpercatinib (160 mg, 2 f.p.j.) devrait réduire l'ASC du selpercatinib de 33 % et sa C _{max} de 26 %.	La prise simultanée de ces agents ne devrait pas entraîner d'effets cliniques.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP, notamment l'oméprazole)	EC	<p>L'administration concomitante de doses quotidiennes multiples d'oméprazole (40 mg, 1 f.p.j.) et d'une dose unique de selpercatinib (160 mg) a réduit l'ASC_{0-∞} du selpercatinib de 69 % et sa C_{max} de 88 % lors de l'administration à jeun de RETEVMO.</p> <p>L'administration concomitante de doses quotidiennes multiples d'oméprazole (40 mg, 1 f.p.j.) et d'une dose unique de selpercatinib (160 mg), après un repas faible ou riche en lipides, n'a pas modifié de façon significative l'ASC_{0-∞} du selpercatinib, mais sa C_{max} a diminué de 22 % pour s'établir à 49 %.</p>	<p>Éviter l'administration concomitante de RETEVMO et d'un inhibiteur de la pompe à protons.</p> <p>Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut conseiller aux patients de prendre RETEVMO avec des aliments.</p>
Antagoniste des récepteurs de l'histamine de type 2 (H2), comprenant, sans s'y limiter, la ranitidine	EC, T	<p>La solubilité du selpercatinib dépend du pH; elle diminue à mesure que le pH augmente. Les antagonistes des récepteurs H2 peuvent nuire à la biodisponibilité du selpercatinib.</p> <p>Aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques du selpercatinib n'a été observée lorsqu'il est administré en concomitance avec des doses quotidiennes multiples de ranitidine (150 mg, 2 f.p.j.) 10 heures avant et</p>	<p>Éviter l'administration concomitante d'un antagoniste du récepteur H2.</p> <p>Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut conseiller aux patients de prendre RETEVMO 2 heures avant ou 10 heures après l'administration de l'antagoniste.</p>

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		2 heures après la dose de RETEVMO (160 mg, 2 f.p.j., administrés à jeun). L'administration concomitante de ces agents a entraîné des diminutions de 7 % et de 18 % en ce qui concerne l'ASC _{0-∞} et la C _{max} du selpercatinib, respectivement.	
Antiacides à action locale, comprenant, sans s'y limiter, le carbonate de calcium	T	La solubilité du selpercatinib dépend du pH; elle diminue à mesure que le pH augmente. Les antiacides à action locale peuvent nuire à la biodisponibilité du selpercatinib.	Éviter l'administration concomitante d'un antiacide à action locale. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut conseiller aux patients de prendre RETEVMO 2 heures avant ou 2 heures après l'administration de l'antiacide.

Légende : EC = essai clinique; T = (interaction) théorique; f.p.j. = fois par jour.

Tableau 8 – Effets de RETEVMO sur d'autres médicaments

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Effet du selpercatinib sur les substrats sensibles au CYP2C8			
Substrats sensibles au CYP2C8, comprenant, sans s'y limiter, le répaglinide, l'enzalutamide, le paclitaxel, le sorafénib, la rosiglitazone, la pioglitazone, le montélukast, le sélexipag et la buprénorphine	EC, T	L'administration concomitante de doses multiples de RETEVMO (160 mg, 2 f.p.j.) et d'une dose unique de répaglinide (0,5 mg, 1 f.p.j.) a fait augmenter l'ASC _{0-∞} du répaglinide de 188 % et sa C _{max} de 91 %.	Éviter l'administration concomitante de RETEVMO et de substrats sensibles au CYP2C8. Si elle ne peut être évitée, modifier la posologie du substrat conformément aux recommandations figurant dans la monographie du produit.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Effet du selpercatinib sur les substrats sensibles au CYP3A4			
Substrats sensibles au CYP3A4, comprenant, sans s'y limiter, le midazolam, l'alfentanil, l'avanafil, le buspirone, la darifénacine, le darunavir, l'évérolimus, le lomitapide, l'ibrutinib, la lovastatine, le naloxéol, la simvastatine, le tipranavir, le triazolam et le vardénafil	EC, T	L'administration concomitante de doses multiples de RETEVMO (160 mg, 2 f.p.j.) et de midazolam (2 mg, 1 f.p.j.) a accru l'ASC _{0-∞} du midazolam de 54 % et sa C _{max} de 39 %.	Éviter l'administration concomitante de RETEVMO et de substrats sensibles au CYP3A4. Si elle ne peut être évitée, modifier la posologie du substrat conformément aux recommandations figurant dans la monographie du produit.
Effet du selpercatinib sur les transporteurs			
Substrats de MATE1 comprenant, sans s'y limiter, la créatinine	T	Le selpercatinib inhibe la protéine de transport du rein MATE1 (protéine d'extrusion de multiples médicaments et toxines 1).	Il peut aussi accroître le taux sérique de créatinine en réduisant la sécrétion tubulaire rénale de créatinine par l'intermédiaire de l'inhibition de MATE1. Des marqueurs substitués de la fonction rénale tels que la cystatine C, l'azote uréique sanguin ou le débit de filtration glomérulaire calculé sont à envisager comme moyen de dépistage d'une altération de la fonction rénale en présence d'une élévation persistante de la créatininémie. Aucune différence cliniquement significative des taux de glucose n'a été observée lorsque la metformine (substrat de MATE1) a été administrée en concomitance avec le selpercatinib.

Légende : EC = essai clinique; T = (interaction) théorique; f.p.j. = fois par jour.

Inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) : L'administration concomitante d'une dose unique de RETEVMO (160 mg, 1 f.p.j.) et d'une dose unique de rifampine (inhibiteur de la P-gp, 600 mg, 1 f.p.j.) a fait augmenter de 6 % l'ASC_{0-∞} du selpercatinib et sa C_{max} de 19 %. Ces hausses sont jugées non cliniquement significatives.

Substrats de la P-gp : L'administration concomitante de RETEVMO et de dabigatran (un substrat de la P-gp) a accru l'ASC_{0-∞} du dabigatran de 38 % et sa C_{max} de 43 %.

L'administration concomitante de RETEVMO et de substrats de la P-gp dont les variations minimales de la concentration peuvent entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables doit être évitée. Si la coadministration ne peut être évitée, il faut suivre les recommandations indiquées dans les monographies de produit approuvées des substrats de la P-gp.

Substrats de la BCRP : L'administration concomitante de RETEVMO et de rosuvastatine (un substrat de la BCRP) a accru l'ASC_{0-∞} de la rosuvastatine de 80 % et sa C_{max} de 71 %. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de rosuvastatine et de RETEVMO.

L'administration concomitante de RETEVMO et de substrats de la BCRP dont les variations minimales de la concentration peuvent entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables doit être évitée. Si la coadministration de RETEVMO et d'un substrat de la BCRP s'impose, il faut suivre les recommandations indiquées dans les monographies de produit approuvées des substrats de la BCRP.

Interactions médicamenteuses *in vitro* : *In vitro*, le selpercatinib ne s'est pas révélé un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Le selpercatinib n'est pas un substrat des transporteurs OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 et MATE2-K.

Autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc

L'administration concomitante de RETEVMO et d'autres médicaments connus pour causer un allongement de l'intervalle QTc ou une torsade de pointes doit être évitée. Il faut consulter des sources d'information récentes pour connaître les médicaments qui allongent l'intervalle QTc.

Lorsque l'administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ne peut être évitée, il convient de réaliser une électrocardiographie et un dosage sérique des électrolytes avant et après l'instauration d'un traitement au moyen de médicaments connus pour causer un allongement de l'intervalle QTc. Lorsque cela est indiqué sur le plan clinique, surveiller l'intervalle QTc de manière plus assidue, par électrocardiographie.

Médicaments agissant sur les électrolytes

L'administration concomitante de RETEVMO et de médicaments qui peuvent réduire les taux d'électrolytes doit être évitée dans la mesure du possible, car cela pourrait accroître le risque d'allongement de l'intervalle QTc. Ces médicaments comprennent, sans s'y limiter, les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et autres diurétiques connexes, les laxatifs, les lavements, l'amphotéricine B, les corticostéroïdes à forte dose et les inhibiteurs de la pompe à protons.

Médicaments qui réduisent la fréquence cardiaque

L'administration concomitante de RETEVMO et de médicaments qui réduisent la fréquence cardiaque, y compris, sans s'y limiter, les bêtabloquants, les glucosides digitaliques, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les agonistes α2-adrénergiques, les inhibiteurs du courant I_f et les modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate.

9.5 Interactions médicament-aliment

RETEVMO peut être administré avec ou sans aliments, sauf s'il doit être administré en concomitance avec un inhibiteur de la pompe à protons (voir les sections [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)). Le pamplemousse peut inhiber l'isoenzyme 3A du cytochrome P450 (CYP) et on ne peut exclure les interactions médicamenteuses possibles entre le pamplemousse et tout produit qui en contient et RETEVMO.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un puissant inducteur du CYP3A. L'administration concomitante de millepertuis et de RETEVMO doit être évitée.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

RETEVMO peut entraîner une augmentation du taux sérique de créatinine en réduisant la sécrétion tubulaire rénale de créatinine par l'intermédiaire de l'inhibition de MATE1, sans modifier la fonction glomérulaire. Une augmentation de 18 % du taux sérique de créatinine a été observée après 10 jours de traitement chez les sujets sains ayant reçu 160 mg de RETEVMO par voie orale deux fois par jour. Si des élévations persistantes du taux de créatinine sérique sont observées, il faut envisager d'autres marqueurs de la fonction rénale, comme la cystatine C, l'azote uréique sanguin ou le débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le selpercatinib est une petite molécule, biodisponible par voie orale, qui inhibe la protéine kinase. Des essais enzymatiques montrent que le selpercatinib inhibe, à des concentrations inhibitrices médianes (CI₅₀) de 0,92 nM à 67,6 nM, le récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) réarrangé pendant la transfection (*RET* ou *REarranged during Transfection*), et les récepteurs à activité kinase VEGFR3 (FLT4) et VEGFR1 (FLT1). Le selpercatinib a également inhibé les récepteurs FGFR1-3 à des concentrations plus élevées. Sur des modèles cellulaires, le selpercatinib a inhibé l'activité de *RET* à une CI₅₀ environ 60 fois inférieure à la CI₅₀ mesurée pour FGFR1-2 et environ 8 fois inférieure à celle mesurée pour VEGFR3. Des essais de liaisons spécifiques de ligands radioactifs montrent que le selpercatinib inhibe, à une concentration de 1 µM, le transporteur de la 5-HT (70,2 %) et le récepteur α2c (51,7 %).

Les réarrangements chromosomiques impliquant des fusions avec différents partenaires dans des cadres de lecture du gène *RET* peuvent donner lieu à des protéines de fusion (ou protéines chimères) *RET* constitutivement activées qui peuvent agir comme des moteurs oncogènes en favorisant la prolifération cellulaire et la survie des lignées de cellules cancéreuses. Les mutations ponctuelles dans *RET* peuvent elles aussi donner lieu à des protéines *RET* constitutivement activées qui peuvent promouvoir la croissance cellulaire et la survie des lignées cellulaires tumorales.

Des essais enzymatiques avec *RET* montrent que le selpercatinib, à des CI₅₀ de 0,20 nM à 2,21 nM, inhibe l'activité kinase du gène *RET* de type sauvage et plusieurs isoformes mutées du gène *RET* (RET-V804L, RET-V804M, RET-A883F, RET-S904F et RET-M918T).

In vitro, le selpercatinib, à des CE₅₀ égales ou inférieures à 10 nM, a inhibé des lignées de cellules humaines cancéreuses dérivées de multiples types de tumeurs comportant des fusions

et des mutations du gène *RET*. Des études *in vivo* chez la souris montrent que le selpercatinib inhibe la croissance tumorale dans des lignées de cellules cancéreuses porteuses de fusions ou de mutations du gène *RET*, dans des modèles de xénogreffes dérivées de patients comportant des fusions du gène *RET*, ainsi que dans un modèle de xénogreffe dérivée d'un même patient comportant une fusion du gène *RET* et hébergeant une mutation *RET* V804M. Le selpercatinib a également affiché une activité intracrânienne antitumorale dans des xénogreffes dérivées de tumeurs de patients porteuses de fusions du gène *RET* implantées directement dans le cerveau de souris.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Dans le cadre d'une étude croisée avec ECG comportant 4 blocs aléatoires, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et par comparateur actif, menée auprès de 32 sujets sains, un lien a pu être établi entre l'administration de selpercatinib à des doses uniques supratherapeutiques de 320 mg et de 640 mg et un allongement de l'intervalle QTcF dépendant de la concentration ($QTcF=QT/RR^{0,33}$). L'écart maximal par rapport au placebo pour ce qui est de la variation par rapport aux valeurs initiales de l'intervalle QTcF s'établissait à 8,1 ms (IC à 90 % : 4,3 à 11,9) 12 heures après l'administration de la dose dans le groupe recevant la dose de 320 mg et à 9,7 ms (IC à 90 % : 7,0 à 12,5) 2,5 heures après l'administration de la dose dans le groupe recevant la dose de 640 mg. Les valeurs moyennes de la C_{max} étaient de 2 024 ng/mL et de 2 356 ng/mL après l'administration des doses uniques de 320 mg et de 640 mg, respectivement.

D'après la modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique, l'ampleur prévue de l'allongement de l'intervalle QTcF est de 10,7 ms (IC à 90 % : 9,3 à 12,2) à la valeur moyenne de la C_{max} à l'état d'équilibre de 2 980 ng/mL indiquée pour la dose thérapeutique de 160 mg administrée deux fois par jour pendant 8 jours aux patients atteints de cancer, et de 16,8 ms (IC à 90 % : 14,4 à 19,2) à la valeur moyenne de la C_{max} à l'état d'équilibre de 4 574 ng/mL rapportée pour la dose de 160 mg administrée deux fois par jour pendant 9 jours aux sujets sains.

Au 8^e jour du traitement, chez les patients atteints de cancer (N = 564) qui ont reçu une dose initiale de 160 mg deux fois par jour de RETEVMO dans le cadre de l'étude non contrôlée LIBRETTO-001, la variation moyenne par rapport à l'intervalle QTc initial était de 22,4 ms (IC à 95 % : 20,6 à 24,2) 2 heures après l'administration de la dose.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du selpercatinib a été évaluée chez des patients qui présentaient des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques et qui recevaient 160 mg de cet agent deux fois par jour, sauf indication contraire. L'ASC et la C_{max} du selpercatinib à l'état d'équilibre ont augmenté dans une mesure légèrement plus grande que proportionnellement à la dose dans une gamme posologique allant de 20 mg une fois par jour à 240 mg deux fois par jour (0,06 à 1,5 fois la dose quotidienne totale maximale recommandée).

Les concentrations sériques d'équilibre ont été obtenues vers le jour 7 et le rapport d'accumulation médian du selpercatinib après l'administration de 160 mg deux fois par jour était 3,4 fois plus élevé pour l'ASC et 2,66 fois plus élevé pour la C_{max} . La C_{max} du selpercatinib à l'état d'équilibre était de 2 980 ng/mL, l'ASC_{0-24 h} était de 51 600 ng*h/mL, la demi-vie ($t_{1/2}$) était de 24,5 heures et la clairance à l'état d'équilibre du selpercatinib (CL_{eq}/F) était de 6 L/h après l'administration d'une dose de 160 mg de cet agent, 2 fois par jour, à des patients atteints de cancer ([Tableau 9](#)). La pharmacocinétique du selpercatinib était comparable entre les patients atteints de cancer et les volontaires en bonne santé.

Tableau 9 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du selpercatinib administré à raison de 160 mg 2 fois par jour à l'état d'équilibre chez des patients atteints de cancer

	C_{max} (CV [%])	T_{max} (CV [%])	ASC_{0-24 h} (CV [%])	t_{1/2} (CV [%])	CL_{éq}/F (CV [%])	Vd_{éq}/F (CV [%])
Moyenne à l'état d'équilibre	2 980 ng/mL (53,1 %)	2 h (8,1 %)	51 600 ng*h/mL (57,9 %)	24,5 h (68,3 %)	6,0 L/h (57,9 %)	191 L (69 %)

CV = coefficient de variation; CL_{éq} = clairance à l'état d'équilibre; Vd_{éq} = volume de distribution à l'état d'équilibre; F = biodisponibilité.

Absorption

Après une dose orale de 160 mg administrée à des patients adultes et à des sujets en bonne santé, le selpercatinib a été rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale ayant été atteinte après environ 2 heures (T_{max}). La moyenne géométrique de la biodisponibilité absolue après l'administration d'une dose orale chez les sujets en bonne santé était de 73,2 %.

Effet des aliments : Comparativement à l'ASC_t, à la C_{max} et au T_{max} du selpercatinib à l'état de jeûne, l'ASC_t du selpercatinib administré à des sujets sains a augmenté de 9 %, sa C_{max} a été réduite de 14 % et le T_{max} a été retardé de 1,5 heure à 4 heures après la prise d'une seule dose de 160 mg (2 x 80 mg) par voie orale avec un repas riche en matières grasses et en calories.

Distribution

Le volume apparent de distribution (Vd_{éq}/F) du selpercatinib est de 191 L. Le taux de liaison du selpercatinib aux protéines est de 97 % *in vitro* et il est indépendant de la concentration. Le rapport entre les concentrations sanguines et plasmatiques du selpercatinib est de 0,7.

Métabolisme

Le selpercatinib est essentiellement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Après l'administration orale à des sujets en bonne santé d'une dose unique de 160 mg de selpercatinib marqué au carbone 14 (¹⁴C), le selpercatinib inchangé constituait 86 % des composants radioactifs du médicament dans le plasma.

Élimination

Après l'administration orale d'une dose unique de 160 mg de selpercatinib radiomarqué au carbone 14 (¹⁴C) à des sujets en bonne santé, 69 % des composants radioactifs du médicament administré ont été retrouvés dans les selles et 24 % dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : On a recueilli très peu de données pharmacocinétiques chez les patients de 15 à 17 ans. Il n'existe aucune donnée sur la pharmacocinétique du selpercatinib chez les enfants de moins de 15 ans.
- **Personnes âgées** : D'après l'analyse pharmacocinétique de la population participant à l'étude LIBRETTO-001, la pharmacocinétique du selpercatinib observée chez les patients âgés de 65 ans et plus était comparable à celle observée chez les patients âgés de 18 à 65 ans.
- **Patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg** : Le volume apparent de distribution et la clairance apparente du selpercatinib augmentent à mesure que le poids corporel augmente (de 27 kg à 177 kg). L'ASC₀₋₁₂ et la C_{max} du selpercatinib observées chez les sujets pesant moins de 50 kg étaient respectivement environ 50 % et 70 % plus élevées

que celles observées chez ceux pesant entre 70 et 80 kg. Un ajustement posologique est requis chez les patients pesant moins de 50 kg (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Insuffisance hépatique** : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou sévère, selon la classification Child-Pugh, une augmentation d'environ 33 % et 228,4 %, respectivement, de l'ASC_{inf} de la fraction libre du selpercatinib a été mise en évidence, ainsi qu'une autre d'environ 78,2 % et 131,6 %, respectivement, de la C_{max} de la fraction libre du selpercatinib, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne l'ASC_{inf} de la fraction libre du selpercatinib et la C_{max} de la fraction libre du selpercatinib chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale de RETEVMO doit être réduite à 80 mg deux fois par jour (voir les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#)).
- **Insuffisance rénale** : Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe : de 60 à moins de 90 mL/min/1,73 m²), modérée (DFGe : de 30 à 59 mL/min/1,73 m²) ou sévère (DFGe : moins de 30 mL/min/1,73 m²) et ayant reçu le selpercatinib à raison de 160 mg 1 fois par jour, l'ASC_{inf} du selpercatinib s'est accrue d'environ 21,7 %, 50,1 % et 12,5 %, respectivement, dans les cas d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. La C_{max} du selpercatinib a augmenté de 69 % et de 29,5 %, en plus de connaître une diminution de 14,7 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

L'incidence de l'insuffisance rénale terminale sur la pharmacocinétique et l'innocuité du selpercatinib n'ont pas été évaluées. Il est déconseillé d'administrer du selpercatinib aux patients atteints d'insuffisance rénale terminale.

- **Origine ethnique, sexe** : D'après une analyse pharmacocinétique de la population ayant participé à l'étude, l'origine ethnique et le sexe n'avaient aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du selpercatinib.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ces renseignements ne sont pas disponibles pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

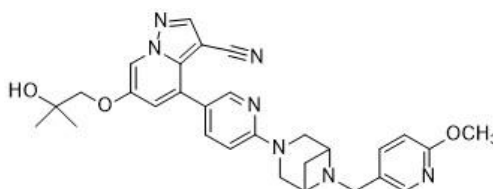
Substance pharmaceutique

Nom propre : selpercatinib

Nom chimique : 6-(2-hydroxy-2-méthylpropoxy)-4-(6-{6-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₉H₃₁N₇O₃; poids formulaire : 525,6 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le selpercatinib est une poudre anhydre, cristalline (forme A), blanche à quasi blanche tirant sur le jaune pâle. La solubilité aqueuse du selpercatinib est dépendante du pH. Ainsi, lorsque le pH est faible, le selpercatinib est peu soluble (au moins 10 mg/mL à un pH de 1,3); en revanche, le selpercatinib est presque insoluble lorsque le pH est neutre (0,002 mg/mL à un pH de 7,5).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Cancer du poumon non à petites cellules métastatique comportant une fusion du gène *RET*

Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques portant sur le CPNPC comportant une fusion du gène *RET*

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe, n (%)
LIBRETTO-001	Étude multicentrique et multicohorte ouverte de phase I/II	Dans cette étude, les patients ont reçu une dose orale de RETEVMO de 160 mg deux fois par jour jusqu'à constatation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie.	Patients traités antérieurement par une chimiothérapie à base de platine (247)	61 ans (23 à 81)	Hommes : 107 (43) Femmes : 140 (57)
			Patients jamais traités auparavant (69)	63 ans (23 à 92)	Hommes : 26 (38) Femmes : 43 (62)

L'efficacité de RETEVMO chez les patients atteints d'un CPNPC de stade avancé comportant une fusion du gène *RET*, a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique et multicohorte ouverte de phase I/II (étude LIBRETTO-001; voir le [tableau 10](#)). La présence d'une altération du gène *RET* a été déterminée de façon prospective, dans des laboratoires locaux, au moyen de la méthode de séquençage de nouvelle génération (SNG), de l'amplification en chaîne par polymérase (ACP) ou de l'hybridation par fluorescence *in situ* (méthode FISH). Parmi les patients atteints d'un CPNPC comportant une fusion du gène *RET*, le partenaire de fusion le plus courant était KIF5B, suivi du gène CCDC6, puis du gène NCOA4. Les principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse global (TRG) et la durée de la réponse (DR), tels qu'ils ont été déterminés par un comité d'examen indépendant (CEI) d'après la version 1.1 des critères de RECIST.

Parmi les patients atteints d'un CPNPC comportant une fusion du gène *RET* déjà traités par une chimiothérapie à base de platine, 44 % étaient de race blanche, 48 % étaient d'origine asiatique, 4,9 % étaient de race noire et 2,8 % étaient d'origine hispanique ou latine. L'indice fonctionnel selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) était de 0 à 1 (97 %), ou de 2 (3 %), et le cancer était métastatique chez 99 % des patients. Les patients avaient déjà reçu un nombre médian de 2 traitements à action générale (intervalle : 1 à 15), et 58 % des patients un traitement anti-PD-1 ou anti-PD-L1 antérieur. Au moment du diagnostic initial, la majorité (90,7 %) des patients étaient atteints d'un CPNPC non épidermoïde, un patient (0,4 %), d'un CPNPC épidermoïde, et l'histologie était inconnue chez 8,9 % des patients. Des fusions du gène *RET* ont été détectées : par SNG chez 93,9 % des patients (dont 84,6 % dans des échantillons de tissu tumoral et 9,3 % dans des échantillons de sang ou de plasma), par la méthode FISH chez 4,0 % des patients, par PCR chez 1,6 % des patients et par la technologie NanoString chez 0,4 % des patients.

Parmi les patients atteints d'un CPNPC comportant une fusion du gène *RET* jamais traités auparavant, 70 % étaient de race blanche, 19 % étaient d'origine asiatique et 6 % étaient de race noire. L'indice fonctionnel selon l'ECOG était de 0 à 1 (94 %) ou de 2 (6 %), et 99 % des patients présentaient des métastases. Des fusions du gène *RET* ont été détectées : par SNG chez 91,3 % des patients (dont 60,9 % dans des échantillons de tissu tumoral et 30,4 % dans des échantillons de sang ou de plasma), par la méthode FISH chez 7,2 % des patients et par PCR chez 1,4 % des patients.

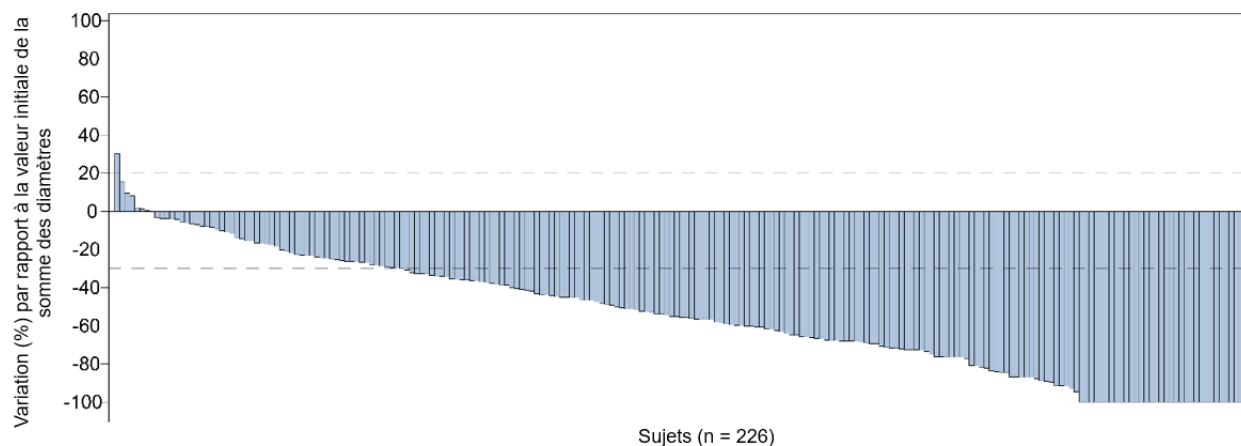
Le [tableau 11](#) présente un résumé des résultats relatifs à l'efficacité contre le CPNPC comportant une fusion du gène *RET* traité antérieurement par une chimiothérapie à base de platine. La [figure 1](#) présente un graphique en cascade illustrant la variation de la taille tumorale la plus importante, selon la version 1.1 des critères de RECIST et d'après l'évaluation d'un comité d'examen indépendant.

Tableau 11 – Résultats relatifs à l'efficacité tirés de l'étude LIBRETTO-001 (CPNPC métastatique comportant une fusion du gène *RET* déjà traité par chimiothérapie à base de platine)

	RETEVMO (n = 247)
Taux de réponse global^a (IC à 95 %)	62 % (55 % à 68 %)
Réponse complète	8,1 %
Réponse partielle	53 %
Durée de la réponse	
Durée médiane, en mois (IC à 95 %)	31,6 (20 à 42)

^a Taux de réponse global confirmé évalué par un comité d'examen indépendant.
IC = intervalle de confiance; NE = non estimable.

Figure 1 – Graphique en cascade illustrant la variation du fardeau tumoral la plus importante : Patients de l'étude LIBRETTO-001 atteints d'un CPNPC métastatique comportant une fusion du gène *RET* déjà traité par chimiothérapie à base de platine



D'après l'évaluation d'un comité d'examen indépendant.

Remarque : Pour chaque patient, la variation la plus importante par rapport à la valeur initiale de la somme des diamètres pour l'ensemble des lésions ciblées est représentée par une barre verticale.

La valeur initiale a été définie comme étant la dernière donnée consignée avant la première dose de selpercatinib.

Remarque : Le graphique exclut 21 patients, dont 16 présentant uniquement des lésions non ciblées et 5 n'ayant pas fait l'objet d'une mesure des lésions ciblées après le début de l'étude.

L'efficacité de RETEVMO chez les patients atteints d'un CPNPC épidermoïde comportant une fusion du gène *RET* n'a pas pleinement été évaluée en raison du peu de données cliniques obtenues.

En ce qui concerne les 144 patients ayant reçu un traitement anti-PD-1 ou anti-PD-L1, simultanément ou postérieurement à une chimiothérapie à base de platine, une analyse exploratoire de sous-groupes indiquait un TRG de 64 % (IC à 95 % : 56 % à 72 %) et une DR médiane de 27,7 mois (IC à 95 % : 17,4 à non estimable).

Parmi les 247 patients atteints d'un CPNPC comportant une fusion du gène *RET*, 16 présentaient au départ des métastases mesurables au niveau du système nerveux central (SNC), d'après l'évaluation d'un CEI. Un patient avait reçu un traitement de radiothérapie cérébrale au cours des deux mois précédant son inclusion dans l'étude. Des réponses intracrâniennes ont été observées chez 14 de ces 16 patients; chez les patients ayant une maladie initialement mesurable, la durée médiane de la réponse était de 10,1 mois (IC à 95 % : 7,4 à 37,0).

Le [tableau 12](#) présente un résumé des résultats relatifs à l'efficacité contre le CPNPC comportant une fusion du gène *RET* jamais traité auparavant. La [figure 2](#) présente un graphique en cascade illustrant la variation de la taille tumorale la plus importante, selon la version 1.1 des critères de RECIST et d'après l'évaluation d'un CEI.

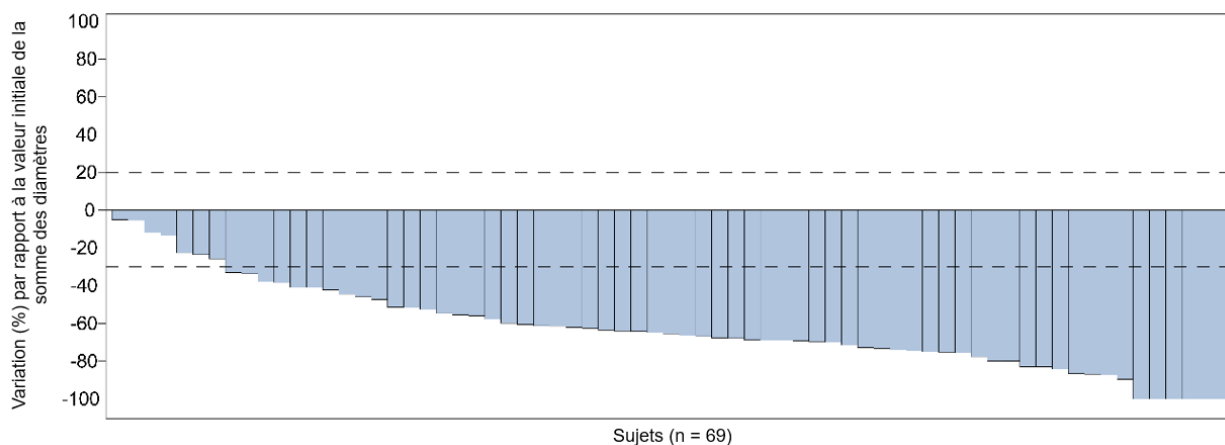
Tableau 12 – Résultats relatifs à l’efficacité tirés de l’étude LIBRETTO-001 (CPNPC métastatique comportant une fusion du gène *RET* jamais traité)

	RETEVMO (n = 69)
Taux de réponse global^a (IC à 95 %)	83 % (72 % à 91 %)
Réponse complète	7 %
Réponse partielle	75 %
Durée de la réponse	
Durée médiane, en mois (IC à 95 %)	20,3 (15 à 30)

^a Taux de réponse global confirmé évalué par un comité d’examen indépendant.

IC = intervalle de confiance.

Figure 2 – Graphique en cascade illustrant la variation du fardeau tumoral la plus importante : Patients de l’étude LIBRETTO-001 atteints d’un CPNPC comportant une fusion du gène *RET* jamais traité



D’après l’évaluation d’un comité d’examen indépendant.

Remarque : Pour chaque patient, la variation la plus importante par rapport à la valeur initiale de la somme des diamètres pour l’ensemble des lésions ciblées est représentée par une barre verticale.

La valeur initiale a été définie comme étant la dernière donnée consignée avant la première dose de selpercatinib.

Cancer médullaire de la thyroïde comportant des mutations du gène *RET*

Tableau 13 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques portant sur le cancer médullaire de la thyroïde comportant des mutations du gène *RET*

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe, n (%)
LIBRETTO-001	Étude multicentrique et multicohorte ouverte de phase I/II	Dans cette étude, les patients ont reçu une dose orale de RETEVMO de 160 mg deux fois par jour jusqu'à constatation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie.	Patients traités antérieurement par le vandétanib ou le cabozantinib, ou par les deux (152)	58 ans (17 à 90)	Hommes : 97 (64) Femmes : 55 (36)
			Patients jamais traités auparavant par le vandétanib ou le cabozantinib (143)	57 ans (15 à 87)	Hommes : 83 (58) Femmes : 60 (42)

L'efficacité de RETEVMO chez les patients atteints d'un CMT comportant des mutations du gène *RET*, a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique et multicohorte ouverte de phase I/II (étude LIBRETTO-001; voir le [tableau 13](#)). La présence d'une altération du gène *RET* a été déterminée de façon prospective, dans des laboratoires locaux, au moyen de la méthode de séquençage de nouvelle génération (SNG), de l'amplification en chaîne par polymérase (ACP) ou de l'hybridation par fluorescence in situ (méthode FISH). Parmi les patients atteints d'un CMT comportant des mutations du gène *RET*, la mutation la plus courante était celle affectant le codon M918T, puis celle touchant les cystéines extracellulaires. Les principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse globale (TRG) et la durée de la réponse (DR), tels qu'ils ont été déterminés par un comité d'examen indépendant (CEI) d'après la version 1.1 des critères de RECIST.

Chez les patients atteints d'un CMT comportant des mutations du gène *RET* déjà traités par le vandétanib (78,9 % des patients) ou le cabozantinib (54,6 % des patients), 90 % étaient de race blanche, 7 % étaient d'origine hispanique ou latine, 1,3 % étaient d'origine asiatique et 1,3 % étaient de race noire. Un enfant (âgé de 17 ans) a participé à l'étude. L'indice fonctionnel selon l'ECOG était de 0 à 1 (93 %) ou de 2 (7 %), et le cancer était métastatique chez 98 % des patients. Les patients avaient déjà reçu un nombre médian de 2 traitements à action générale (intervalle : 1 à 8). Des mutations du gène *RET* ont été détectées : par SNG chez 80,3 % des patients (dont 77 % dans des échantillons de tissu tumoral et 3,3 % dans des échantillons de sang ou de plasma), par PCR chez 14,5 % des patients et par une méthode inconnue chez 5,3 % des patients. Le protocole excluait les patients présentant des mutations *RET* silencieuses, de changement de phase (dites « décalantes ») ou non-sens.

Chez les patients atteints d'un CMT comportant des mutations du gène *RET* jamais traités par le vandétanib ou le cabozantinib, 87 % étaient de race blanche, 5,6 % étaient d'origine asiatique, 4,9 % étaient d'origine hispanique ou latine et 1,4 % étaient de race noire. Deux enfants (âgés de 15 et 16 ans, respectivement) ont participé à l'étude. L'indice fonctionnel selon l'ECOG était de 0 à 1 (96 %) ou de 2 (4 %) et 98 % présentaient des métastases. Au total, 19 % des patients avaient reçu 1 ou 2 traitements antérieurs à action générale (dont 6,3 % des inhibiteurs de la

kinase, 3,5 % une chimiothérapie, 3,5 % une immunothérapie, 1,4 % de l'iode radioactif, 0,7 % un inhibiteur de la mTOR (de l'anglais *Mammalian Target of Rapamycin* ou cible de la rapamycine chez les mammifères) et 2,8 % un autre traitement à action générale). Des mutations du gène *RET* ont été détectées : par SNG chez 80,4 % des patients (dont 74,8 % dans des échantillons de tissu tumoral et 5,6 % dans des échantillons de sang ou de plasma), par PCR chez 12,6 % des patients et par une méthode inconnue chez 7 % des patients.

Le [tableau 14](#) présente un résumé des résultats relatifs à l'efficacité contre le CMT métastatique comportant des mutations du gène *RET* déjà traité par le vandétanib ou le cabozantinib.

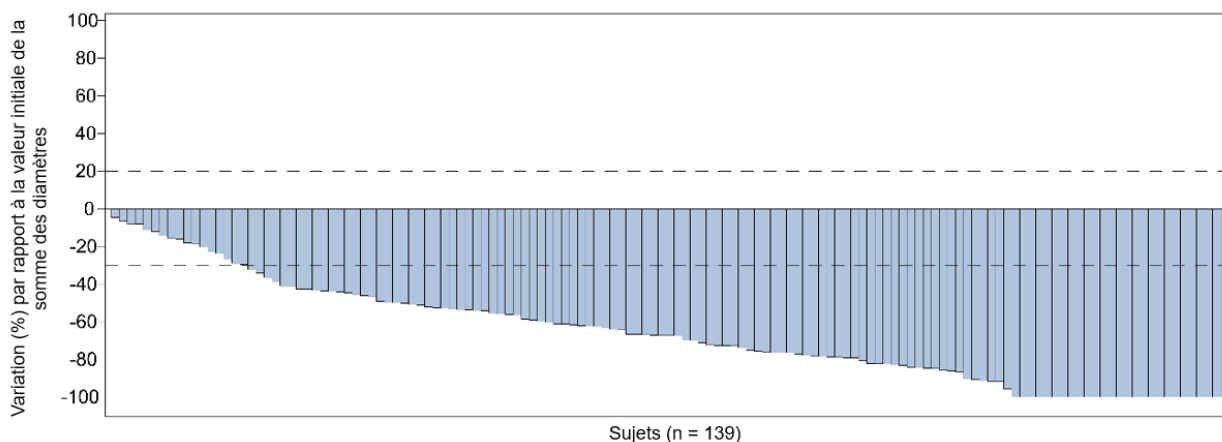
La [figure 3](#) présente un graphique en cascade illustrant la variation de la taille tumorale la plus importante, selon la version 1.1 des critères de RECIST et d'après l'évaluation d'un comité d'examen indépendant.

Tableau 14 – Résultats relatifs à l'efficacité tirés de l'étude LIBRETTO-001 (CMT métastatique comportant des mutations du gène *RET* déjà traité par le vandétanib ou le cabozantinib)

	RETEVMO (n = 152)
Taux de réponse global^a (IC à 95 %)	78 % (70 % à 84 %)
Réponse complète	13 %
Réponse partielle	65 %
Durée de la réponse	
Durée médiane, en mois (IC à 95 %)	45,3 (34 à NE)

^a Taux de réponse global confirmé évalué par un comité d'examen indépendant.
IC = intervalle de confiance.

Figure 3 – Graphique en cascade illustrant la variation du fardeau tumoral la plus importante : Patients de l'étude LIBRETTO-001 atteints d'un CMT métastatique comportant des mutations du gène *RET* déjà traité par le vandétanib ou le cabozantinib



D'après l'évaluation d'un comité d'examen indépendant.

Remarque : Les patients admissibles sont définis comme des patients ayant reçu un traitement. Pour chaque patient, la variation la plus importante par rapport à la valeur initiale de la somme des diamètres pour l'ensemble des lésions ciblées est représentée par une barre verticale.

La valeur initiale a été définie comme étant la dernière donnée consignée avant la première dose de selpercatinib.

Remarque : Le graphique exclut 13 patients, dont 7 présentant uniquement des lésions non ciblées et 6 n'ayant pas fait l'objet d'une mesure des lésions ciblées après le début de l'étude.

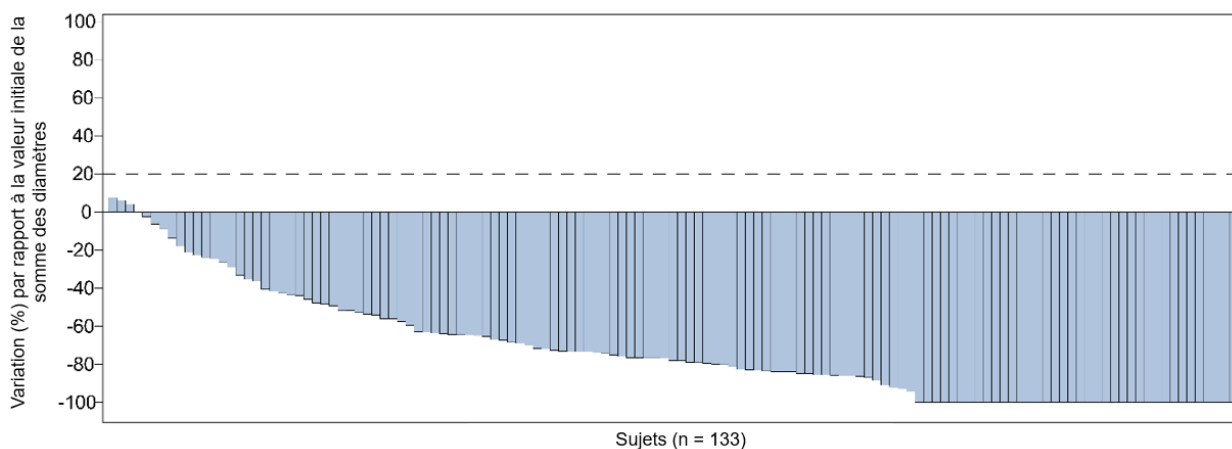
Le [tableau 15](#) présente un résumé des résultats relatifs à l'efficacité contre le CMT métastatique comportant des mutations du gène *RET* jamais traité auparavant par le vandétanib ou le cabozantinib. La [figure 4](#) présente un graphique en cascade illustrant la variation de la taille tumorale la plus importante, selon la version 1.1 des critères de RECIST et d'après l'évaluation d'un comité d'examen indépendant.

Tableau 15 – Résultats relatifs à l'efficacité tirés de l'étude LIBRETTO-001 (CMT métastatique comportant des mutations du gène *RET* jamais traité auparavant par le vandétanib ou le cabozantinib)

	RETEVMO (n = 143)
Taux de réponse global^a (IC à 95 %)	83 % (75 % à 88 %)
Réponse complète	24 %
Réponse partielle	59 %
Durée de la réponse	
Durée médiane, en mois (IC à 95 %)	NE (51 à NE)

^a Taux de réponse global confirmé évalué par un comité d'examen indépendant.
IC = intervalle de confiance.

Figure 4 – Graphique en cascade illustrant la variation du fardeau tumoral la plus importante : Patients de l'étude LIBRETTO-001 atteints d'un CMT métastatique comportant des mutations du gène *RET* jamais traité par le vandétanib ou le cabozantinib



D'après l'évaluation d'un comité d'examen indépendant.

Remarque : Les patients admissibles sont définis comme des patients ayant reçu un traitement.

Pour chaque patient, la variation la plus importante par rapport à la valeur initiale de la somme des diamètres pour l'ensemble des lésions ciblées est représentée par une barre verticale.

La valeur initiale a été définie comme étant la dernière donnée consignée avant la première dose de selpercatinib.

Remarque : Le graphique exclut 10 patients, dont 7 présentant uniquement des lésions non ciblées et 3 n'ayant pas fait l'objet d'une mesure des lésions ciblées après le début de l'étude.

Cancer de la thyroïde comportant une fusion du gène *RET*

Tableau 16 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques portant sur le cancer de la thyroïde comportant une fusion du gène *RET*

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe, n (%)
LIBRETTO-001	Étude multicentrique et multicohorte ouverte de phase I/II	Dans cette étude, les patients ont reçu une dose orale de RETEVMO de 160 mg deux fois par jour jusqu'à constatation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie.	Patients réfractaires à l'iode radioactif (s'il s'agissait du traitement à privilégier) (65)	59 ans (20 à 88)	Hommes : 32 (49) Femmes : 33 (51)

L'efficacité de RETEVMO chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde comportant une fusion du gène *RET*, a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique et multicohorte ouverte de phase I/II (étude LIBRETTO-001; voir le [tableau 16](#)). La présence d'une altération du gène *RET* a été déterminée de façon prospective, dans des laboratoires locaux, au moyen de la méthode de séquençage de nouvelle génération (SNG), de l'amplification en chaîne par polymérase (ACP) ou de l'hybridation par fluorescence *in situ* (méthode FISH). Chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde comportant une fusion du gène *RET*, le partenaire de fusion le plus courant était CCDC6. Les principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse global (TRG) et la durée de la réponse (DR), tels qu'ils ont été déterminés par un comité d'examen indépendant (CEI) d'après la version 1.1 des critères de RECIST.

Chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde comportant une fusion du gène *RET*, 65 % étaient de race blanche, 20 % étaient d'origine asiatique, 11 % étaient d'origine hispanique ou latine et 4,6 % étaient de race noire. L'indice fonctionnel selon l'ECOG était de 0 à 1 (94 %) ou de 2 (6 %). Tous les patients (100 %) présentaient des métastases à partir de tumeurs primaires d'histologies variées, notamment un cancer papillaire de la thyroïde (54 patients; 83 %), un cancer de la thyroïde peu différencié (6 patients), un cancer de la thyroïde anaplasique (4 patients) ou un cancer de la thyroïde à cellules de Hürthle (1 patient). Les patients étaient réfractaires à l'iode radioactif (s'il s'agissait du traitement à privilégier) et avaient reçu un nombre médian de 2 traitements antérieurs (intervalle : 0 à 7). La présence de cellules porteuses d'une fusion du gène *RET* était détectée par SNG chez 97 % des patients (dont 89,2 % dans des échantillons de tissu tumoral et 7 % dans des échantillons de sang ou de plasma), par la méthode FISH chez 1,5 % des patients et par FDM chez 1,5 % des patients.

L'efficacité a été évaluée dans une cohorte de patients (n = 25) qui étaient réfractaires à l'iode radioactif et qui avaient déjà été traités par le sorafénib ou le lenvatinib, ou par les deux.

Le [tableau 17](#) présente un résumé des résultats relatifs à l'efficacité contre le cancer de la thyroïde métastatique comportant une fusion du gène *RET* déjà traité par un traitement à action générale.

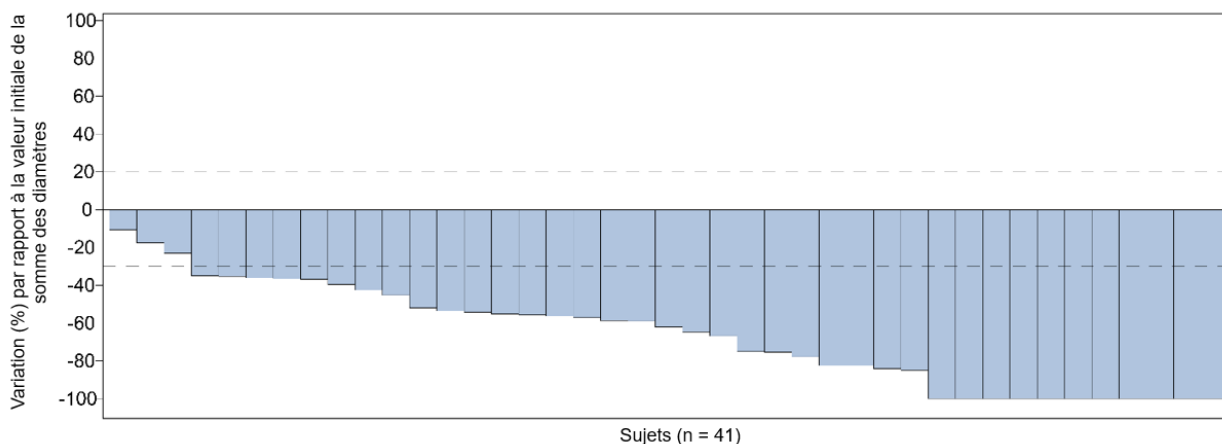
Tableau 17 – Résultats relatifs à l'efficacité tirés de l'étude LIBRETTO-001 (cancer de la thyroïde métastatique comportant une fusion du gène *RET* déjà traité par un traitement à action générale)

	RETEVMO (n = 41)
Taux de réponse global^a (IC à 95 %)	85 % (71 % à 94 %)
Réponse complète	12 %
Réponse partielle	73 %
Durée de la réponse	
Durée médiane, en mois (IC à 95 %)	26,7 (12 à NE)

^a Taux de réponse global confirmé évalué par un comité d'examen indépendant.

IC = intervalle de confiance; NE = non estimable.

Figure 5 – Graphique en cascade illustrant la variation du fardeau tumoral la plus importante : Patients de l'étude LIBRETTO-001 atteints d'un cancer de la thyroïde métastatique comportant une fusion du gène *RET* déjà traité par un traitement à action générale



D'après l'évaluation d'un comité d'examen indépendant.

Remarque : Les patients admissibles sont définis comme des patients ayant reçu un traitement. Pour chaque patient, la variation la plus importante par rapport à la valeur initiale de la somme des diamètres pour l'ensemble des lésions ciblées est représentée par une barre verticale.

La valeur initiale a été définie comme étant la dernière donnée consignée avant la première dose de selpercatinib.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Des études sur la toxicité de doses répétées de selpercatinib ont été menées chez le rat et le porc miniature. Les organes cibles de toxicité étaient les mêmes chez ces deux modèles animaux : le système hématopoïétique, les tissus lymphoïdes, la langue, le pancréas, le cartilage de conjugaison épiphysaire et les tissus de l'appareil reproducteur des mâles. En général, les effets toxiques sur ces organes étaient réversibles, à l'exception de la toxicité testiculaire. Une toxicité réversible a été observée au niveau des ovaires et du tube digestif chez les porcs miniatures seulement; à des doses élevées, la toxicité gastro-intestinale s'est révélée mortelle chez les porcs miniatures lors d'expositions qui étaient généralement inférieures à celles établies chez les humains à la dose recommandée. Dans une étude portant sur le porc miniature, les femelles ont montré une légère augmentation réversible de l'allongement de l'intervalle QTc d'environ 12 % par rapport aux témoins et de 7 % par rapport aux valeurs obtenues avant l'administration de la dose. Les organes cibles de toxicité atteints seulement chez les rats étaient les incisives, le foie, le vagin, les poumons, la glande de Brunner et la minéralisation de plusieurs tissus associée à l'hyperphosphatémie. Ces toxicités, observées seulement dans ces organes chez les rats, étaient réversibles.

Dans une étude sur la toxicité générale, menée chez des rats adolescents pendant 4 semaines, les animaux ont montré des signes d'hypertrophie pharyngée et de dysplasie dentaire à des doses entraînant des expositions à des doses équivalentes à environ 3 fois ou plus l'exposition humaine associée à la dose clinique de 160 mg administrée deux fois par jour. Dans une étude sur la toxicité générale, menée pendant 13 semaines chez des porcs miniatures adolescents, les animaux ont montré des signes d'augmentation (minimale à marquée) pour ce qui est de l'épaisseur de la pharynx à la dose élevée de 15 mg/kg (environ 0,3 fois l'exposition humaine à la dose clinique de 160 mg deux fois par jour). Dans les études toxicologiques échelonnées sur 4 et 13 semaines, les rats présentaient une malocclusion et une décoloration dentaire à des doses élevées (au moins 1,5 fois la dose clinique de 160 mg deux fois par jour chez l'humain) qui ont persisté pendant la période de rétablissement.

Cancérogénicité : Dans une étude d'une durée de 2 ans menée chez le rat, des tumeurs vaginales ont été observées chez 5 % des femelles à la dose de 40 mg/kg (environ 1 fois l'exposition clinique associée à la dose de 160 mg deux fois par jour, selon l'ASC). Aucune modification préneoplasique n'a été observée au niveau de l'appareil reproducteur des rates de l'étude. La pertinence clinique de ces observations est incertaine. Dans une étude de 6 mois menée chez des souris transgéniques RasH2, le selpercatinib n'était pas cancérogène chez les mâles et les femelles à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg.

Génotoxicité : Il est ressorti de tests de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) réalisés *in vitro*, avec ou sans activation métabolique, que le selpercatinib n'était pas mutagène. Un test du micronoyau réalisé *in vitro* sur lymphocytes périphériques humains, avec ou sans activation métabolique, a en outre révélé qu'il n'était pas non plus clastogène. Le selpercatinib s'est avéré génotoxique lors d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez le rat à des concentrations équivalentes à plus de 7 fois la C_{max} à la dose de 160 mg deux fois par jour recommandée chez l'humain.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Dans des études sur la toxicité générale, des rats mâles et des porcs miniatures ont présenté une dégénérescence testiculaire associée à des débris dans la portion luminale de cellules ou à une réduction du sperme dans

la lumière épидidymaire à la suite d'expositions au selpercatinib d'environ 0,4 (rat) et 0,1 (porc miniature) fois l'exposition clinique à la dose de 160 mg deux fois par jour recommandée chez l'humain (selon l'ASC). Dans une étude consacrée à la fertilité réalisée chez des rats mâles, l'administration de selpercatinib à des doses atteignant jusqu'à 30 mg/kg/jour (environ deux fois l'exposition clinique associée à la dose de 160 mg deux fois par jour, selon l'ASC) pendant 28 jours, avant la cohabitation avec des femelles non traitées, n'a pas eu d'effet sur l'accouplement ou d'effets clairs sur la fertilité. Les mâles ont toutefois présenté une augmentation proportionnelle à la dose de la déplétion des cellules germinales testiculaires et de la rétention de spermatozoïdes à des doses ≥ 3 mg/kg (environ 0,2 fois l'exposition clinique associée à la dose de 160 mg deux fois par jour, selon l'ASC), accompagnées d'altérations de la morphologie des spermatozoïdes à 30 mg/kg.

Dans une autre étude consacrée à la fertilité réalisée chez des rates auxquelles le selpercatinib était administré à compter de 15 jours avant l'accouplement jusqu'au jour 7 de la gestation, un nombre réduit de cycles œstraux a été observé à la dose de 75 mg/kg (environ l'équivalent de l'exposition humaine associée à la dose clinique de 160 mg deux fois par jour, selon l'ASC). Même si le selpercatinib n'a pas eu d'effets clairs (toutes doses confondues) sur la capacité d'accouplement et de gestation, les embryons de la moitié des femelles exposées à la dose de 75 mg/kg étaient tous non viables. À la même dose, chez les femelles dont certains des embryons étaient viables, une augmentation des pertes post-implantatoires a été observée.

L'administration de selpercatinib à des rates gravides pendant l'organogenèse à des doses orales d'au moins 100 mg/kg (environ 3,6 fois l'exposition humaine, d'après l'ASC, à la dose clinique de 160 mg deux fois par jour) a entraîné des pertes post-implantatoires dans tous les cas. À la dose de 50 mg/kg (équivalant environ à l'exposition humaine, d'après l'ASC, à la dose clinique de 160 mg deux fois par jour, 6 des 8 femelles présentaient une résorption précoce de 100 %; quant aux deux autres femelles, elles présentaient des taux élevés de résorption précoce avec seulement trois fœtus viables au sein des deux portées. Les fœtus viables affichaient tous une diminution du poids corporel et des malformations (deux d'entre eux avaient une queue courte, l'autre avait un petit museau et un œdème localisé du cou et du thorax).

Dans le cadre de l'étude sur la toxicité générale chez la minitruie, une réduction du nombre de corps jaunes, ou leur absence, a été observée à la dose de 15 mg/kg de selpercatinib (environ 0,3 fois l'exposition humaine associée à la dose clinique de 160 mg deux fois par jour, selon l'ASC). La présence de kystes du corps jaune a été observée chez les minitruies exposées à des doses de selpercatinib ≥ 2 mg/kg (environ 0,07 fois l'exposition humaine associée à la dose clinique de 160 mg deux fois par jour, selon l'ASC).

Toxicité juvénile : Dans une étude menée chez des rats juvéniles, des modifications du cartilage de conjugaison épiphysaire semblables à celles constatées chez les rats adolescents ont été observées. Elles étaient associées à une diminution de la longueur du fémur et à des réductions de la densité minérale osseuse, et n'étaient pas réversibles.

L'entéropathie du gros intestin se caractérisait par une augmentation de la basophilie et par une vacuolisation occasionnelle de l'épithélium de la crypte.

Chez les rats mâles juvéniles auxquels on a administré du selpercatinib en tant que rats juvéniles et qui se sont accouplés en tant qu'adolescents avec des rates non traitées, on a observé les effets suivants sur la reproduction : indices inférieurs de fécondité et de copulation chez les mâles, augmentation du nombre d'expulsions d'embryons au stade pré-implantatoire, augmentation des pertes post-implantatoires et diminution du nombre moyen et de la proportion d'embryons viables.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrRETEVMO^{MC}

Capsules de selpercatinib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre RETEVMO et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de RETEVMO.

Mises en garde et précautions importantes

- Votre traitement ne peut être instauré que par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation des anticancéreux.
- RETEVMO pourrait être nocif pour le bébé à naître.
- RETEVMO peut causer des effets secondaires graves, y compris les suivants :
 - **Hémorragie (saignement sévère; perte de sang)** : RETEVMO peut provoquer des saignements, lesquels peuvent être graves, ou même causer la mort. En cas de saignements, votre professionnel de la santé pourrait mettre fin à votre traitement.
 - **Problèmes de foie** : La prise de RETEVMO provoque très souvent des problèmes de foie et une hausse du taux d'enzymes hépatiques; ces effets secondaires peuvent parfois être graves. Votre professionnel de la santé réalisera des analyses sanguines pour vérifier le fonctionnement de votre foie avant et durant le traitement.
 - **Réactions allergiques** : RETEVMO peut causer de la fièvre, une éruption cutanée, des douleurs musculaires ou articulaires. Ces effets secondaires sont fréquents durant le premier mois de traitement. Si une réaction allergique se produit, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire un médicament pour la traiter.
 - **Hypertension (haute pression)** : L'hypertension artérielle est très fréquente chez les patients qui prennent RETEVMO et elle peut parfois être grave. La tension artérielle des patients doit être bien maîtrisée avant l'instauration du traitement par RETEVMO. Votre professionnel de la santé doit vérifier régulièrement votre tension artérielle pendant que vous prenez ce médicament. Si votre tension artérielle devient trop élevée, votre professionnel de la santé pourra vous prescrire un médicament pour traiter votre hypertension artérielle.
 - **Maladie pulmonaire interstitielle ou pneumonite (inflammation dans les poumons)** : Le traitement par RETEVMO peut provoquer une inflammation dans les poumons, laquelle peut être grave et entraîner le décès. Votre professionnel de la santé pourrait mettre fin à votre traitement s'il le juge nécessaire.

- **Allongement de l'intervalle QT (un trouble du rythme cardiaque) :** RETEVMO peut engendrer des changements du rythme cardiaque, de tels effets peuvent être graves. Votre professionnel de la santé s'assurera du bon fonctionnement de votre cœur avant et durant le traitement.

Pour un complément d'information à ce sujet, veuillez consulter la section « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

Pourquoi RETEVMO est-il utilisé?

Consultez le texte de l'encadré ci-dessous :

Pour les indications suivantes, RETEVMO a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

RETEVMO est utilisé pour traiter certains cancers causés par des gènes anormaux *RET* (de l'anglais *rearranged during transfection* qui signifie réarrangé pendant la transfection) chez :

- les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé « cancer du poumon non à petites cellules » (CPNPC). On a recours à RETEVMO dans les cas de cancer s'étant propagé à d'autres parties du corps.
- les adultes et les enfants âgés de 12 à 17 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT). RETEVMO est utilisé :
 - dans les cas de cancer de stade avancé ou s'étant propagé à d'autres parties du corps; ou
 - lorsqu'il ne peut pas être retiré par chirurgie.
- les adultes atteints d'un cancer de la thyroïde différencié. RETEVMO est utilisé :
 - dans les cas de cancer de stade avancé ou s'étant propagé à d'autres parties du corps; et
 - lorsqu'il ne peut pas être retiré par chirurgie,
 - lorsqu'un traitement par de l'iode radioactif n'a pas fonctionné, ne fonctionne plus ou n'est plus approprié; et
 - après l'essai d'un traitement par le sorafénib ou le lenvatinib, ou les deux.

Votre professionnel de la santé procédera à un test pour s'assurer que RETEVMO vous convient.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même,

ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de drogue doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment RETEVMO agit-il?

RETEVMO agit en bloquant l'activité de la kinase du gène *RET*. Les protéines spécifiques modifiées par le *RET* peuvent entraîner une croissance cellulaire non contrôlée et le cancer. Étant donné que RETEVMO bloque l'activité des protéines spécifiques modifiées par le *RET*, il peut ralentir ou arrêter la progression du cancer. Il peut également aider à réduire la taille des tumeurs.

Quels sont les ingrédients dans RETEVMO?

Ingrédient médicamenteux : selpercatinib

Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, encre d'imprimerie de qualité pharmaceutique, FD&C bleu n° 1 (capsule de 80 mg seulement), gélatine, oxyde de fer noir

RETEVMO est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsule : 40 mg et 80 mg

Ne prenez pas RETEVMO si :

- vous êtes allergique au selpercatinib ou à tout autre ingrédient de ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RETEVMO, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous souffrez ou avez des antécédents familiaux de problèmes cardiaques, y compris une affection connue sous le nom d'allongement de l'intervalle QT, qui survient en présence de changements de l'activité électrique du cœur; cela peut modifier le rythme cardiaque.
- si vous souffrez d'hypertension (haute pression).
- si vous avez des problèmes avec votre foie.
- si vous avez des problèmes avec vos reins.
- si vous souffrez de diabète.
- si vous avez des antécédents de saignements importants.
- si vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires autres qu'un cancer du poumon.
- si vous avez des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de lésion cérébrale.
- si vous avez des antécédents d'anorexie ou d'autre trouble de l'alimentation.
- si vous présentez des vomissements persistants.
- si on vous a dit que vous présentiez un déséquilibre des électrolytes (tels le potassium, le magnésium ou le calcium) dans le sang.

- si vous souffrez d'une affection appelée « neuropathie autonome », qui cause des problèmes de tension artérielle, de fréquence cardiaque, de transpiration, de contrôle des intestins et de la vessie, et de digestion.

Autres mises en garde à connaître :

- **Risque de problèmes liés à la cicatrisation des plaies :** Les plaies peuvent prendre plus de temps à se cicatriser pendant le traitement avec RETEVMO. Consultez votre professionnel de la santé si vous prévoyez de subir une intervention chirurgicale avant ou pendant le traitement avec RETEVMO.
 - Si une intervention chirurgicale est prévue, vous ne devez pas prendre RETEVMO au moins pendant les 7 jours précédant l'intervention.
 - Votre professionnel de la santé vous indiquera quand vous pourrez recommencer à prendre RETEVMO après l'intervention chirurgicale.
- **Syndrome de lyse tumorale :** RETEVMO peut causer un effet secondaire grave connu sous le nom de syndrome de lyse tumorale (SLT). Le SLT est causé par la mort ou une dégradation soudaine et rapide des cellules cancéreuses en raison du traitement. Le SLT est une affection qui peut causer une insuffisance rénale et un trouble du rythme cardiaque. Vous pourriez présenter un risque de SLT dans les situations suivantes :
 - si vous avez des tumeurs qui se développent rapidement;
 - si vos tumeurs sont nombreuses ou de grande taille;
 - si vous avez des problèmes avec vos reins; ou
 - si vous n'avez pas assez d'eau ou de liquide dans votre corps.

Votre professionnel de la santé surveillera chez vous l'apparition des signes et symptômes du SLT. Buvez beaucoup d'eau lorsque vous prenez RETEVMO pour éviter la déshydratation.

- **Grossesse et allaitement :**

Si vous êtes une femme :

- Si vous êtes enceinte, pouvez le devenir ou croyez l'être pendant que vous prenez RETEVMO, vous devriez discuter des risques particuliers associés à la poursuite de votre traitement avec ce médicament avec votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas prendre RETEVMO si vous êtes enceinte. Ce médicament peut être nocif pour le bébé à naître.
- Si vous pouvez devenir enceinte :
 - Votre professionnel de la santé vous demandera de subir un test de grossesse avant de commencer le traitement par RETEVMO. Le résultat de ce test devra être négatif pour que vous puissiez être traitée par RETEVMO.
 - Évitez de devenir enceinte pendant votre traitement par RETEVMO. Utilisez un contraceptif très efficace pendant la prise de RETEVMO et pendant au moins deux semaines suivant l'administration de la dernière dose du traitement. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelles méthodes de contraception vous conviendraient le mieux pendant cette période.

- Informez-le immédiatement si, pendant le traitement par RETEVMO, vous devenez enceinte ou pensez l'être.
 - Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter : on ignore si RETEVMO est excrété dans le lait maternel. N'allaitez pas votre bébé pendant votre traitement par RETEVMO ni pendant au moins deux semaines après avoir reçu votre dernière dose. Discutez avec votre professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre enfant pendant cette période.
- **Si vous êtes un homme dont la partenaire peut devenir enceinte :**
 - Utilisez un contraceptif très efficace pendant que vous prenez RETEVMO et pendant au moins deux semaines suivant l'administration de votre dernière dose du traitement.
 - Si, pendant votre traitement avec RETEVMO, votre partenaire sexuelle devient enceinte ou pense qu'elle pourrait l'être, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- **Fertilité :** La prise de RETEVMO peut avoir un effet sur la fertilité des hommes et des femmes. Cela signifie qu'il peut être difficile pour vous de concevoir un enfant. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.
- **Conduite de véhicules et utilisation de machines :** Il est possible de ressentir de la fatigue et des étourdissements durant le traitement par RETEVMO. Après avoir pris RETEVMO, attendez de voir comment vous sentez avant de prendre le volant ou d'utiliser des machines.
- **Enfants et adolescents :**
 - RETEVMO n'est pas approuvé pour le traitement du cancer du poumon ou du cancer de la thyroïde autre que le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) chez les patients de moins de 18 ans.
 - RETEVMO n'est pas approuvé pour le traitement du CMT chez les enfants de moins de 12 ans.
 - La prise de RETEVMO peut ralentir la croissance chez les enfants de 12 à 17 ans.
 - La prise de RETEVMO peut entraîner une **épiphysiolyse fémorale supérieure** (EFS, une lésion articulaire touchant la hanche qui se manifeste chez les enfants de 12 à 17 ans). Le professionnel de la santé surveillera l'apparition de symptômes et prodiguera le traitement nécessaire. Voir le [tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre »](#) ci-dessous pour plus de renseignements concernant cet effet secondaire et les autres effets secondaires graves.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec RETEVMO :

- Alfentanil – utilisé pour traiter la douleur
- Amphotéricine B – utilisée pour traiter les infections fongiques

- Avanafil – utilisé pour traiter la dysfonction érectile
- Bosentan, diltiazem, vérapamil – utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et les arythmies (rythmes cardiaques anormaux)
- Buprénorphine – utilisée pour traiter la douleur et aider les gens à cesser de prendre des analgésiques
- Bupropion – utilisé pour traiter la dépression et pour aider les gens à cesser de fumer
- Buspirone – utilisée pour traiter l'anxiété
- Carbamazépine – utilisée pour traiter les crises épileptiques, les douleurs nerveuses et parfois pour traiter les troubles bipolaires
- Ciprofloxacine, clarithromycine – utilisées pour traiter les infections bactériennes
- Conivaptan – utilisé pour traiter les faibles concentrations de sodium dans le sang
- Dabigatran – utilisé pour prévenir les caillots sanguins
- Darifénacine – utilisée pour traiter l'incontinence urinaire (besoin fréquent d'uriner)
- Darunavir, éfavirenz, ritonavir, tipranavir – utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Dexaméthasone et autres corticostéroïdes – utilisés pour traiter l'asthme, les allergies sévères, certaines maladies pulmonaires, un certain nombre de maladies de la peau, l'enflure du cerveau et des yeux et certaines formes d'arthrite. La dexaméthasone peut également être utilisée pour traiter certains types de cancers.
- Dexlansoprazole, ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole, cimétidine, famotidine, nizatidine, gel d'hydroxyde d'aluminium, sous-salicylate, carbonate de calcium, hydroxyde de magnésium, ranitidine – utilisés pour réduire la production d'acide dans l'estomac
- Enzalutamide – utilisé pour traiter le cancer de la prostate
- Évérolimus – utilisé pour traiter le cancer
- Fluconazole, itraconazole, kétoconazole, miconazole, posaconazole, voriconazole, rifampine, rifabutine – utilisés pour traiter les infections fongiques et bactériennes
- Ibrutinib – utilisé pour traiter le cancer
- Lomitapide, lovastatine, simvastatine – utilisés pour maîtriser l'hypercholestérolémie (taux de cholestérol élevé dans le sang)
- Midazolam – utilisé pour la sédation et le traitement de l'anxiété
- Montélukast – utilisé pour traiter l'asthme
- Naloxéol – utilisé pour traiter la constipation causée par certains analgésiques
- Paclitaxel – utilisé pour traiter certains types de cancer
- Phénobarbital, phénytoïne – utilisés pour prévenir et contrôler les crises
- Répaglinide, rosiglitazone, pioglitazone – utilisés pour traiter le diabète
- Sorafénib – utilisé pour traiter le cancer

- Sélexipag – utilisé pour traiter l’hypertension artérielle pulmonaire
- Millepertuis – remède à base de plantes médicinales utilisé pour traiter la dépression
- Télithromycine – utilisée pour traiter certains types d’infections bactériennes
- Triazolam – utilisé pour aider à trouver le sommeil
- Vardénafil – utilisé pour traiter la dysfonction érectile
- Médicaments qui causent des troubles du rythme cardiaque, y compris un allongement de l’intervalle QT ou une torsade de pointes
- Médicaments qui entraînent une baisse des taux d’électrolytes. Cela comprend :
 - diurétiques (utilisés pour éliminer l’eau de l’organisme)
 - laxatifs (utilisés pour ramollir les selles et augmenter la fréquence des évacuations)
 - lavements (utilisés pour vider les intestins)
- Médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque. Cela comprend :
 - bêtabloquants (utilisés pour abaisser la tension artérielle)
 - glucosides digitaliques (comme la digoxine; utilisés pour traiter l’insuffisance cardiaque congestive et les rythmes cardiaques anormaux)
 - inhibiteurs de canaux calciques (comme le diltiazem et le vérapamil; utilisés pour abaisser la tension artérielle)
 - inhibiteurs de la cholinestérase (utilisés pour traiter les symptômes associés à la maladie d’Alzheimer et à la démence)
 - agonistes α 2-adrénergiques (utilisés pour traiter l’hypertension artérielle, la fréquence cardiaque irrégulière, l’incapacité de ressentir la douleur, ainsi que pour provoquer la sédation)
 - inhibiteurs du courant I_f (utilisés pour traiter l’insuffisance cardiaque)
 - modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (utilisés pour traiter la sclérose en plaques)
- Produits contenant du pamplemousse

Si vous ne savez pas exactement si un médicament que vous prenez fait partie de ceux mentionnés ci-dessus, informez-vous auprès de votre professionnel de la santé.

Comment prendre RETEVMO :

- Vous devez prendre RETEVMO exactement comme vous l’a prescrit votre professionnel de la santé. Ne cessez pas de prendre RETEVMO ou n’apportez pas de modifications à votre traitement à moins que votre professionnel de la santé vous ait conseillé de le faire. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé en cas de doute.
- RETEVMO doit être pris deux fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour, à environ 12 heures d’intervalle.
- Avalez les capsules entières, évitez de les ouvrir, de les écraser ou de les mâcher.
- RETEVMO peut être pris avec ou sans nourriture, sauf si vous devez prendre également un inhibiteur de la pompe à protons (voir le point suivant).

- Pendant le traitement par RETEVMO, il faut éviter de prendre des médicaments pour traiter les problèmes d'acide gastrique appelés inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs de l'histamine de type 2 (H2) et antiacides. Ces médicaments peuvent avoir une incidence sur le fonctionnement de RETEVMO. Si la prise de tels médicaments ne peut être évitée et que vous devez prendre :
 - un inhibiteur de la pompe à protons (comme le dexlansoprazole, l'ésoméprazole, le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole sodique et le rabéprazole) : alors, prenez RETEVMO avec de la nourriture.
 - un antagoniste des récepteurs H2 (comme la famotidine, la nizatidine et la cimétidine) : alors, prenez RETEVMO 2 heures avant ou 10 heures après le bloqueur H2.
 - un antiacide (comme le carbonate de calcium, l'hydroxyde de magnésium et la siméthicone) : alors, prenez RETEVMO 2 heures avant ou 2 heures après avoir pris l'antiacide.

Dose habituelle :

La dose habituelle est calculée en fonction du poids corporel. Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient.

- Pour les patients pesant moins de 50 kg, la dose habituelle est de 120 mg deux fois par jour. Il s'agit d'une dose quotidienne totale de 240 mg.
- Pour les patients pesant au moins 50 kg, la dose habituelle est de 160 mg deux fois par jour. Il s'agit d'une dose quotidienne totale de 320 mg.

Votre professionnel de la santé pourrait décider d'arrêter votre traitement, de l'interrompre temporairement ou d'en modifier la dose. Cela peut se produire :

- en fonction de votre état de santé actuel,
- si vous prenez certains autres médicaments,
- si votre maladie s'aggrave,
- si vous avez trop d'effets secondaires ou
- si vous vous faites opérer.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de RETEVMO, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre une dose de RETEVMO et qu'il reste plus de 6 heures avant la prochaine dose prévue, prenez-la aussitôt que vous vous en apercevez, puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- S'il est bientôt temps de prendre votre prochaine dose (soit dans les 6 prochaines heures), sautez la dose oubliée et ne prenez alors que la dose suivante, comme d'habitude. Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée.
- Si vous vomissez après avoir pris une dose, vous ne devez pas remplacer celle-ci. Prenez plutôt la dose suivante à l'heure prévue.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RETEVMO?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez RETEVMO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Sécheresse de la bouche, diarrhée, constipation, nausées, douleurs abdominales, vomissements
- Gonflement dans la région de l'estomac, enflure des bras, des jambes, des mains, des pieds, des yeux, du visage d'autres parties du corps
- Difficulté à vider votre vessie, fuite involontaire d'urine
- Fatigue
- Diminution de l'appétit
- Douleurs corporelles, douleurs osseuses
- Maux de tête, étourdissements, bourdonnement dans les oreilles
- Toux, difficulté à avaler, essoufflement
- Écoulement nasal et congestion nasale, démangeaisons aux yeux, éternuements, peau rougeâtre et chaude
- Éruption cutanée, peau sèche, plaies cutanées ou plaies ouvertes
- Confusion
- Dysfonction érectile
- Douleurs musculaires, raideurs, faiblesse, crampes, enflure des articulations, douleur au cou
- Anxiété, humeur triste, difficulté à dormir, diminution du désir sexuel

RETEVMO peut causer des résultats anormaux à l'électrocardiogramme (ECG) et aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé effectuera certains tests avant et pendant votre traitement. Il cherchera, entre autres choses, à déceler la présence de tout problème que vous pourriez avoir au cœur et au foie, la fonction thyroïdienne et il vérifiera les taux d'électrolytes dans votre sang. C'est lui qui interprétera les résultats de ces tests et, si ces derniers révèlent des anomalies, il sera en mesure de déterminer si un traitement est nécessaire.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Hémorragie (saignement sévère, perte de sang) : tension artérielle très basse, fréquence cardiaque rapide, peau froide et humide, pouls affaibli, fatigue, picotements ou engourdissement ressentis dans les bras ou les jambes, changements de la vision, troubles de l'équilibre, évanouissements, maux de tête soudains et sévères, difficulté à parler, nausées, vomissements.		✓	
Hypertension (haute pression) : maux de tête, saignements de nez, essoufflement, étourdissements, douleur à la poitrine, confusion.		✓	
Hypothyroïdie (faible taux d'hormone thyroïdienne) : fatigue, plus grande sensibilité au froid, constipation, sécheresse de la peau, gain de poids.		✓	
Leucopénie, neutropénie, lymphopénie (faible nombre de globules blancs) : frissons, fièvre, infection, fatigue, douleurs et courbatures, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe.		✓	
Problèmes de foie et augmentation des enzymes du foie : perte d'appétit, se sentir mal, être malade, peau jaune, démangeaisons ou douleurs dans la région du foie, jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux (jaunisse), urine foncée (ayant la couleur du thé), somnolence, saignements ou ecchymoses (« bleus »), nausées ou vomissements, douleur dans la partie supérieure droite de la région de l'estomac.		✓	
Allongement de l'intervalle QT (un trouble du rythme cardiaque) : problèmes affectant vos battements cardiaques (palpitations), étourdissements, essoufflement, douleur à la poitrine, évanouissement, perte de conscience, convulsions.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Thrombopénie (faible nombre de plaquettes) : ecchymoses ou saignements de plus longue durée, comparativement à la normale, lorsque vous vous blessez, fatigue, faiblesse, vomissement de sang ou d'une substance semblable à du marc de café, urine rose ou brune, selles rouges ou noires (qui ressemblent à du goudron), crachats contenant du sang ou des caillots de sang, formation d'ecchymoses ou saignements inhabituels, menstruations plus abondantes qu'à l'habitude, saignements vaginaux inhabituels, fréquents saignements de nez, somnolence ou difficulté à se réveiller, confusion, maux de tête, difficulté à parler.		✓	
Infections des voies urinaires : douleur ou sensation de brûlure en urinant, besoin d'uriner plus souvent, urine trouble ou teintée de sang, sensation de chaleur, tremblements, douleur dans la région inférieure de l'estomac et du dos.		✓	
COURANT			
Réactions allergiques : fièvre, éruption cutanée, douleurs musculaires ou articulaires.			✓
Anémie (faible taux de globules rouges) : essoufflement, sensation de grande fatigue, perte d'énergie, faiblesse, douleur à la poitrine, maux de tête, étourdissements, sensation de tête légère.		✓	
Chylothorax (accumulation de chyle [liquide lymphatique] dans l'espace autour du poumon) : essoufflement, toux, malaise à la poitrine ou difficulté à respirer.		✓	
Problèmes aux yeux : sécheresse des yeux, enflure des yeux, vision floue.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Problèmes cardiaques, notamment : <ul style="list-style-type: none"> • douleur ou malaise à la poitrine • Arythmies/palpitations cardiaques : battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers; le cœur bat plus vite ou saute un battement; essoufflement, faiblesse, incapacité à faire de l'exercice, accumulation de liquide dans les jambes (œdème). • Épanchement péricardique (accumulation de liquide autour du cœur) : douleur thoracique aiguë et perçante au centre ou du côté gauche de la poitrine, qui est plus intense lorsque vous respirez, essoufflement, palpitations, fièvre, fatigue, faiblesse ou sensation de maladie, toux, enflure de l'abdomen ou des jambes. • Arrêt cardiaque (le cœur cesse de battre) : effondrement soudain, absence de pouls, arrêt de la respiration, perte de conscience. 			✓
Hyperthyroïdie (glande thyroïde hyperactive) : perte de poids, battements cardiaques rapides ou irréguliers, augmentation de l'appétit, anxiété.		✓	
Infections, notamment des yeux, du nez, des dents, de la bouche, des sinus, de la gorge, des poumons, des voies aériennes, de la peau, de l'estomac, des intestins, du sang : fièvre et frissons, battements cardiaques rapides, nausées et vomissements, diarrhée, fatigue ou faiblesse, décoloration de la peau, transpiration, douleur intense, toux, essoufflement, douleur aiguë à la poitrine et respiration rapide.		✓	
Problèmes du système nerveux : amnésie, baisse de l'attention, problèmes de mémoire, diminution du goût, engourdissement, sensation de brûlure, sensation de tête légère, évanouissement, convulsions, tremblements.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p>Problèmes respiratoires (difficulté à respirer), notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Épanchement pleural (accumulation de liquide autour des poumons) • Maladie pulmonaire interstitielle/pneumonite (inflammation du tissu pulmonaire) • Embolie pulmonaire (caillot sanguin qui se loge dans les poumons) • Insuffisance respiratoire (arrêt de la respiration) <p>Les symptômes comprennent les suivants : changements de la voix, essoufflement, douleurs à la poitrine, saignements de nez, crachats contenant du sang, congestion et sécheresse du nez, toux, mal de gorge, douleur aux oreilles, nez qui coule, coloration bleutée des ongles et des lèvres.</p>		✓	
<p>Problèmes de peau : acné, perte de cheveux, peau sèche ou ayant l'apparence d'écailles, démangeaisons, éruption cutanée, rougeur de la peau, sensibilité accrue au soleil, transpiration excessive, rougeur ou enflure dans la paume des mains et sur la plante des pieds.</p>		✓	
<p>Épiphysiolyse fémorale supérieure (EFS, lésion articulaire touchant la hanche chez les enfants de 12 à 17 ans) : douleurs à l'aîne, à la hanche, à la cuisse (partie supérieure de la jambe) et/ou au genou; modification de la façon de marcher (boiterie), raideur de la jambe, limitation de la rotation de la jambe.</p>		✓	
MOINS COURANT			
<p>Embolie (obstruction d'un vaisseau sanguin) : essoufflement soudain, douleurs à la poitrine, crachats contenant du sang, évanouissement, chute, changements de la vue, engourdissement et picotements ressentis dans les bras ou les jambes, respiration rapide, rythme cardiaque rapide, faiblesse musculaire.</p>			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Problèmes gastro-intestinaux : douleurs à l'estomac, diarrhée souvent accompagnée de sang dans les selles, douleurs et saignements rectaux, perte de poids, fatigue, nausées, vomissements, fièvre, difficulté à avaler, mal de gorge, toux, douleurs à la poitrine, douleurs aux gencives, lésions dans la bouche.		✓	
Hypotension (basse pression) : étourdissements, évanouissement, vertiges, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous vous levez après avoir été en position couchée ou assise).		✓	
Insuffisance rénale/atteinte rénale aiguë : envie moins fréquente d'uriner, enflure des jambes, des chevilles ou des pieds, essoufflement, douleurs à la poitrine, crampes musculaires, confusion, nausées, faiblesse, éruption cutanée, battements cardiaques irréguliers.			✓
Syndrome de lyse tumorale (mort ou dégradation soudaine et rapide des cellules cancéreuses en raison du traitement) : nausées, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, problèmes de rythme cardiaque, envie moins fréquente d'uriner, urine trouble, spasmes ou contractions musculaires, fatigue, douleurs aux articulations, faiblesse musculaire sévère, convulsions.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conservez RETEVMO à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C).
- N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration indiquée sur l'emballage après EXP.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de RETEVMO :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-545-5972.

Le présent dépliant a été rédigé par Loxo Oncology, Inc.

Dernière révision : 11 janvier 2025

RETEVMO est une marque de commerce détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

RET-0007-CA-PM-20250111