

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

Pr**RETEVMO**[®]

Capsules de selpercatinib

Pour utilisation par voie orale

40 mg et 80 mg de selpercatinib

Comprimés de selpercatinib

Pour utilisation par voie orale

40 mg et 80 mg de selpercatinib

Inhibiteur de la protéine kinase

RETEVMO[®], 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, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur *RETEVMO*[®], veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

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 d'approbation :

2026-02-18

Numéro de contrôle de la présentation : 302404

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

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

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique 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 destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de haute qualité et présentent un profil d'innocuité acceptable d'après l'évaluation des risques et des avantages. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont démontré un rapport bienfaits-risques significativement meilleur que celui des produits existants. Santé Canada a donc autorisé ce produit à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour confirmer les bienfaits escomptés dans les délais convenus.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications	2025-07
1 Indications , 1.2 Gériatrie	2024-10
4 Posologie et administration , 4.1 Considérations posologiques	2025-01
4 Posologie et administration , 4.4 Administration	2026-02
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	2026-02
7 Mises en garde et précautions , Cancérogenèse et génotoxicité , Système endocrinien et métabolisme , Surveillance et examens de laboratoire , Appareil respiratoire , Santé reproductive	2025-01
7 Mises en garde et précautions , Appareil cardiovasculaire , Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique , Système immunitaire	2025-07
7 Mises en garde et précautions , 7.1.3 Enfants et adolescents (moins de 18 ans)	2024-06

Table des matières

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	5
1 Indications	5
1.1 Pédiatrie	5
1.2 Gériatrie.....	5
2 Contre-indications	5
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	6
4 Posologie et administration	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée.....	10
5 Surdose	10
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	11
7 Mises en garde et précautions	11
Cancérogenèse et génotoxicité	12
Appareil cardiovasculaire.....	12
Conduite et utilisation de machines	13
Système endocrinien et métabolisme	13
Système sanguin et lymphatique	13
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique.....	13
Système immunitaire	14
Troubles de la cicatrisation des plaies	14
Surveillance et examens de laboratoire.....	14
Santé reproductive	15
Appareil respiratoire	15
Syndrome de lyse tumorale	16
7.1 Populations particulières.....	16
7.1.1 Grossesse.....	16
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants et adolescents (moins de 18 ans)	16

7.1.5	Patients atteints d'insuffisance hépatique	17
7.1.6	Patients atteints d'insuffisance rénale	17
8	Effets indésirables.....	17
8.1	Aperçu des effets indésirables	17
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	18
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	27
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	29
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	33
9	Interactions médicamenteuses	33
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	33
9.4	Interactions médicament-médicament.....	34
9.5	Interactions médicament-aliment	40
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	40
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	40
10	Pharmacologie clinique	40
10.1	Mode d'action	40
10.2	Pharmacodynamie	41
10.3	Pharmacocinétique	42
11	Conservation, stabilité et mise au rebut	44
12	Instructions particulières de manipulation du produit	44
Partie 2 : Renseignements scientifiques		45
13	Renseignements pharmaceutiques.....	45
14	Études cliniques	46
14.1	Études cliniques par indication.....	46
	Cancer du poumon non à petites cellules métastatique comportant une fusion du gène RET	46
	Cancer médullaire de la thyroïde comportant des mutations du gène RET	53
	Cancer de la thyroïde comportant une fusion du gène RET	58
14.2	Études de biodisponibilité comparatives de la monographie du produit.....	60
15	Microbiologie.....	61
16	Toxicologie non clinique.....	61
Renseignements destinés aux patient·e·s		64

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels 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 Études 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*. Des données cliniques supplémentaires sur la survie sans progression (SSP) ont été obtenues dans le cadre de LIBRETTO-431 et LIBRETTO-531, des études multicentriques ouvertes de phase III à répartition aléatoire menées auprès de patients atteints d'un CPNPC ou d'un CMT (voir la section [14 Études cliniques](#)).

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (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 et adolescents \(moins de 18 ans\)](#)].

Pédiatrie (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 et adolescents \(moins de 18 ans\)](#)].

1.2 Gériatrie

Gériatrie (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 hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

- Toxicité embryo-fœtale (voir la section [7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Grossesse](#))
- Hémorragie (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique](#))
- Hépatotoxicité (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#))
- Hypersensibilité (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Système 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, Appareil respiratoire](#))
- Allongement de l'intervalle QTc (voir les sections [7 Mises en garde et précautions, Appareil 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 Posologie recommandée et ajustement 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 Posologie recommandée et ajustement 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 pas autorisé d'indication d'utilisation 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.

Effet indésirable	Grade*	Modification de la dose
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 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Les patients doivent être avisés qu'ils doivent avaler la capsule ou le comprimé entier. Ils ne doivent pas écraser ni mâcher la capsule ou le comprimé.

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 Surdose

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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 4 – Formes posologiques, teneurs et composition de RETEVMO

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/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
	Comprimé de 40 mg ou de 80 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, mannitol, stéarylfumarate de sodium Le pelliculage contient de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, de l'oxyde ferrosferrique, du polyéthylèneglycol et du talc. Le pelliculage des comprimés de 80 mg contient également de l'oxyde de fer.

Description

Capsules :

- 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.

Comprimés :

Les comprimés des deux teneurs sont offerts dans des flacons de 75 mL contenant 60 comprimés.

- Les comprimés de 40 mg sont ronds, pelliculés, gris clair et portent l'inscription « 5340 » gravée sur une face et l'inscription « Ret 40 » sur l'autre face.
- Les comprimés de 80 mg sont ronds, pelliculés, rouge sombre-pourpre et portent l'inscription « 6082 » gravée sur une face et l'inscription « Ret 80 » sur l'autre face.

7 Mises en garde et précautions

Veillez voir la section [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#).

Cancérogenèse et génotoxicité

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](#)].

Appareil 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 anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques 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 examens 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 examens 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 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Hypertension : Une hypertension est survenue chez 43 % à 48 % des patients traités par RETEVMO, notamment une hypertension de grade 3 ou 4 chez 19 % à 20 % des patients (voir la section [8 Effets indésirables](#)). Les cas d'hypertension 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 Posologie recommandée et ajustement 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 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.

Système endocrinien et métabolisme

Hypothyroïdie : L'hypothyroïdie a été observée chez 11 % à 16 % des patients traités par RETEVMO (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 examens de laboratoire](#)).

Système sanguin et lymphatique

RETEVMO peut provoquer des hémorragies graves, y compris des cas mortels. Dans le cadre de l'étude clinique LIBRETTO-001, 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.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des effets hépatiques indésirables graves sont survenus chez 2,5 % à 4,2 % des patients traités par RETEVMO (voir la section [8 Effets indésirables](#)). Une augmentation du taux d'ASAT est survenue chez 47 % à 77 % des patients, dont des effets de grade 3 ou 4 chez 5 % à 10 % d'entre eux. Une augmentation du taux d'ALAT s'est produite chez 53 % à 81 % des patients, dont des effets de grade 3 ou 4 chez 12 % à 21 % d'entre eux. Le temps médian écoulé avant la survenue d'une première augmentation du taux d'ASAT était de 4,7 à 9,5 semaines (intervalle : 1 jour à 4 ans); il était de 4,4 à 6,1 semaines (intervalle : 1 jour 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 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [8 Effets indésirables](#)).

Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez 0,5 % à 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 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Cesser définitivement le traitement par RETEVMO si des effets toxiques sont de nouveau observés en dépit des réductions de dose.

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.

Surveillance et examens 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 \leq 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 et adolescents \(moins de 18 ans\)](#)]. 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 Posologie recommandée et ajustement 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.

Santé reproductive

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.

Informers 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 les sections [4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [16 Toxicologie non clinique, Toxicité 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, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

Fonction sexuelle : Informers 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](#)).

Appareil respiratoire

Maladie pulmonaire interstitielle ou pneumonite : Des maladies pulmonaires interstitielles et/ou des 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 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Syndrome de lyse tumorale

Les patients traités par RETEVMO peuvent courir un risque de syndrome de lyse tumorale 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

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, Toxicité 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 et adolescents (moins de 18 ans)

Les études cliniques n'incluaient que 4 adolescents (âgés respectivement de 12, 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.

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 physique et de dysplasie dentaire à des doses entraînant des expositions à des doses équivalentes 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, Toxicité 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 Posologie recommandée et ajustement 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 [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de RETEVMO a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase I/II composée d'un seul groupe, menée auprès de patients présentant des tumeurs solides comportant une fusion du gène *RET*, et dans le cadre de deux études ouvertes de phase III à répartition aléatoire, menées auprès de patients atteints d'un CPNPC ou d'un CMT comportant une fusion du gène *RET*.

Les effets indésirables les plus fréquents signalés chez au moins 25 % des patients traités par RETEVMO, quelle que soit l'étude, ont été les suivants : hypertension, œdème, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, diarrhée, sécheresse buccale, fatigue, éruption cutanée, douleur abdominale, constipation, hausse de la créatininémie, céphalées, augmentation du taux sanguin de bilirubine, nausées, thrombopénie, vomissements, toux et dyspnée.

Parmi les patients traités par RETEVMO dans les études LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 et LIBRETTO-531, 51 %, 35 % et 22 %, respectivement, ont présenté des effets indésirables graves. Les effets indésirables graves le plus fréquemment signalés, quelle que soit l'étude, ont été les suivants : épanchement pleural, pneumonie, dyspnée, hémorragie, hyponatrémie, douleur abdominale, anomalie de la fonction hépatique, septicémie, diarrhée, pyrexie, hypertension et infection des voies urinaires.

Parmi les patients traités par RETEVMO dans les études LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 et LIBRETTO-531, 6 %, 4,4 % et 2 %, respectivement, sont décédés à la suite d'un effet indésirable; les effets indésirables mortels survenus chez plus d'un patient incluaient l'insuffisance respiratoire, l'arrêt cardiaque, la septicémie, la pneumonie, l'hémorragie, la

dyspnée, l'insuffisance cardiaque, la détérioration générale de l'état de santé physique, la mort subite et l'infarctus du myocarde.

Parmi les patients traités par RETEVMO dans les études LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 et LIBRETTO-531, 10 %, 10 % et 5 %, respectivement, ont dû cesser définitivement le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif de RETEVMO chez au moins 0,5 % des patients, quelle que soit l'étude, incluaient les suivants : augmentation du taux d'ALAT, infarctus du myocarde, fatigue, mort subite, septicémie, augmentation du taux d'ASAT, syndrome de défaillance multiviscérale, œdème, acidocétose diabétique, maladie rénale chronique, rétinopathie, COVID-19, trouble à symptomatologie somatique.

Parmi les patients traités par RETEVMO dans les études LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 et LIBRETTO-531, 68 %, 72 % et 56 %, respectivement, ont vu leur traitement interrompu en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents ayant nécessité l'interruption du traitement par RETEVMO incluaient les suivants : augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux d'ASAT, diarrhée, hypertension, allongement de l'intervalle QT, COVID-19 et éruption cutanée.

Parmi les patients traités par RETEVMO dans les études LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 et LIBRETTO-531, 43 %, 51 % et 39 %, respectivement, ont vu leur dose réduite en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose chez plus de 2 % des patients, quelle que soit l'étude, incluaient les suivants : augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux d'ASAT, fatigue, allongement de l'intervalle QT, diarrhée, hypersensibilité au médicament, ascite, hypertension et éruption cutanée.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études 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.

LIBRETTO-001

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 et présentant des tumeurs solides métastatiques porteuses d'une altération du gène *RET*

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)
Affections endocriniennes		
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)

Classification par système et organe Terme privilégié ^a	RETEVMO N = 837	
	Tous grades confondus ^b n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
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)
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)

Classification par système et organe Terme privilégié ^a	RETEVMO N = 837	
	Tous grades confondus ^b n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Étourdissements ^q	178 (21,3)	3 (0,4)
Affections psychiatriques		
Insomnie	137 (16,4)	0
Affections des organes de reproduction 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'hémoptysie, 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 thyrotrope 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.

LIBRETTO-431

L'innocuité de RETEVMO en tant que traitement initial chez des patients atteints d'un CPNPC non résécable localement avancé ou métastatique comportant une fusion du gène RET a été évaluée dans le cadre de LIBRETTO-431. Il s'agissait d'une étude multicentrique ouverte de phase III à répartition aléatoire. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1,6:1 pour recevoir RETEVMO en monothérapie à raison de 160 mg par voie orale deux fois par jour ou un traitement à base de platine en association avec le pémétréxed avec ou sans pembrolizumab. La proportion de patients stratifiés par l'investigateur dans le groupe sans pembrolizumab ne devait pas dépasser 20 %. Parmi les 158 patients traités par RETEVMO, la durée médiane d'exposition était de 16,7 mois (intervalle : de 5 jours à 37,9 mois). L'âge médian des patients était de 61,0 ans (intervalle : de 31 à 87 ans); 46,2 % étaient des hommes; 59,7 % étaient d'origine asiatique, 37,0 % étaient de race blanche et 1,3 % étaient de race

noire. Au début de l'étude, 94,3 % des patients présentaient un cancer de stade IV et 5,7 %, un cancer de stade IIIB.

Le [tableau 6](#) présente les effets indésirables survenus en cours de traitement observés chez au moins 10 % des patients traités par RETEVMO dans l'étude LIBRETTO-431.

Tableau 6 – EIST observés chez au moins 10 % des patients de l'étude LIBRETTO-431 ayant reçu RETEVMO pour le traitement initial d'un CPNPC métastatique comportant une fusion du gène RET

Classification par système et organe Terme privilégié ^a	RETEVMO N = 158		Chimiothérapie avec ou sans pembrolizumab N = 98	
	Tous grades confondus ^b n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus ^b n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie ^c	20 (12,7)	0	16 (16,3)	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	69 (43,7)	2 (1,3)	24 (24,5)	2 (2,0)
Sécheresse de la bouche	61 (38,6)	0	6 (6,1)	0
Douleur abdominale ^d	40 (25,3)	1 (0,6)	19 (19,4)	2 (2,0)
Constipation	34 (21,5)	0	39 (39,8)	1 (1,0)
Stomatite ^e	28 (17,7)	0	16 (16,3)	0
Nausées	20 (12,7)	0	43 (43,9)	1 (1,0)
Vomissements	20 (12,7)	0	23 (23,5)	1 (1,0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Œdème ^f	65 (41,1)	4 (2,5)	27 (27,6)	0
Fatigue ^g	51 (32,3)	5 (3,2)	49 (50,0)	5 (5,1)
Pyrexie	21 (13,3)	1 (0,6)	23 (23,5)	0
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires ^h	24 (15,2)	1 (0,6)	7 (7,1)	0
Investigations				
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	32 (20,3)	14 (8,9)	1 (1,0)	0
Augmentation du poids corporel	23 (14,6)	2 (1,3)	7 (7,1)	0
Augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase	20 (12,7)	4 (2,5)	10 (10,2)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	27 (17,1)	0	33 (33,7)	2 (2,0)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				

Classification par système et organe Terme privilégié ^a	RETEVMO N = 158		Chimiothérapie avec ou sans pembrolizumab N = 98	
	Tous grades confondus ^b n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus ^b n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Arthralgie	17 (10,8)	0	9 (9,2)	0
Affections du système nerveux				
Céphalées	22 (13,9)	0	10 (10,2)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux ⁱ	20 (12,7)	0	16 (16,3)	1 (1,0)
COVID-19	30 (19,0)	1 (0,6)	18 (18,4)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^j	52 (32,9)	3 (1,9)	29 (29,6)	1 (1,0)
Affections vasculaires				
Hypertension	76 (48,1)	32 (20,3)	7 (7,1)	3 (3,1)

^a Les termes relatifs aux effets indésirables signalés ont été codés selon la terminologie du MedDRA (version 26.0).

^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 5.0).

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

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

^e Le terme général « stomatite » comprend la stomatite, l'ulcération buccale et l'inflammation des muqueuses.

^f Le terme général « œdème » comprend l'œdème périphérique, l'œdème du visage, l'œdème, l'œdème périorbital, l'enflure du visage, l'enflure périphérique, l'œdème pénien, l'œdème scrotal, l'œdème oculaire, l'œdème palpébral, l'œdème localisé, l'œdème orbital, l'enflure périorbitale et l'enflure orbitale.

^g Le terme général « fatigue » comprend la fatigue, l'asthénie et le malaise.

^h Le terme général « infection des voies urinaires » comprend l'infection des voies urinaires, la cystite, la dysurie, la bactériurie asymptomatique, la présence de protéines dans les urines, la présence d'hématies dans les urines et l'urosepsie.

ⁱ Le terme général « toux » comprend la toux et la toux productive.

^j Le terme général « éruption cutanée » comprend l'éruption cutanée, la dermatite, l'éruption maculopapuleuse, la desquamation, la dermatite allergique, l'éruption érythémateuse, l'éruption maculaire, l'urticaire, l'éruption papuleuse, l'éruption pustuleuse et l'éruption vésiculeuse.

LIBRETTO-531

L'innocuité de RETEVMO dans le traitement de patients atteints d'un CMT de stade avancé comportant des mutations du gène RET jamais traité par un inhibiteur de kinase a été évaluée dans le cadre de LIBRETTO-531. Il s'agissait d'une étude multicentrique ouverte de phase III à répartition aléatoire. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 pour recevoir RETEVMO en monothérapie à raison de 160 mg par voie orale deux fois par jour ou le cabozantinib ou le vandétanib, selon le choix du médecin. Le seul adolescent inscrit à l'étude a reçu une dose de RETEVMO déterminée en fonction du poids corporel (40 mg/m²). Parmi les 193 patients traités par RETEVMO, la durée médiane d'exposition était de 14,9 mois (intervalle : de 0,8 mois à 36,5 mois). L'âge médian de ces patients était de 56,0 ans (intervalle : de 12 à 79 ans); 70,7 % étaient de race blanche, 26,2 % étaient d'origine asiatique et 3,0 % étaient de race noire. Au début de l'étude, 73,1 % des patients du groupe RETEVMO et 84,7 % des patients du groupe témoin présentaient des métastases à distance.

Le [tableau 7](#) présente les EIST observés chez au moins 10 % des patients traités par RETEVMO dans l'étude LIBRETTO-531.

Tableau 7 – EIST observés chez au moins 10 % des patients de l'étude LIBRETTO-531 ayant reçu RETEVMO pour le traitement d'un CMT de stade avancé ou métastatique comportant des mutations du gène RET jamais traité par un inhibiteur de kinase

Classification par système et organe Terme privilégié ^a	RETEVMO N = 193		Cabozantinib ou vandétanib N = 97	
	Tous grades confondus ^b n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus ^b n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie ^c	22 (11,4)	0	17 (17,5)	0
Affections gastro-intestinales				
Sécheresse de la bouche	61 (31,6)	1 (0,5)	10 (10,3)	1 (1,0)
Diarrhée	51 (26,4)	6 (3,1)	59 (60,8)	8 (8,2)
Douleur abdominale ^d	35 (18,1)	1 (0,5)	20 (20,6)	2 (2,1)
Constipation	31 (16,1)	0 (0,0)	12 (12,4)	0 (0,0)
Stomatite ^e	27 (14,0)	1 (0,5)	41 (42,3)	13 (13,4)
Nausées	20 (10,4)	2 (1,0)	31 (32,0)	5 (5,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Œdème ^f	63 (32,6)	0	5 (5,2)	0
Fatigue ^g	54 (28,0)	8 (4,1)	46 (47,4)	9 (9,3)
Pyrexie	23 (11,9)	2 (1,0)	2 (2,1)	0
Infections et infestations				
COVID-19	20 (10,4)	0	17 (17,5)	0
Investigations				

Classification par système et organe Terme privilégié ^a	RETEVMO N = 193		Cabozantinib ou vandétanib N = 97	
	Tous grades confondus ^b n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus ^b n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	26 (13,5)	9 (4,7)	13 (13,4)	2 (2,1)
Augmentation du poids corporel	22 (11,4)	3 (1,6)	2 (2,1)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	23 (11,9)	1 (0,5)	27 (27,8)	5 (5,2)
Affections du système nerveux				
Céphalées	44 (22,8)	1 (0,5)	20 (20,6)	0
Affections des organes de reproduction et du sein				
Dysfonction érectile ^h	12 (10,4)	0	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux ⁱ	20 (10,4)	0	7 (7,2)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^j	36 (18,7)	3 (1,6)	26 (26,8)	4 (4,1)
Affections vasculaires				
Hypertension ^k	83 (43,0)	37 (19,2)	40 (41,2)	17 (17,5)

^a Les termes relatifs aux effets indésirables signalés ont été codés selon la terminologie du MedDRA (version 26.0).

^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 5.0).

^c Le terme général « hypothyroïdie » comprend l'hypothyroïdie, la diminution de l'hormone thyroïdienne stimulante dans le sang, l'augmentation de l'hormone thyroïdienne stimulante dans le sang et la thyroïdectomie.

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

^e Le terme général « stomatite » comprend la stomatite, l'ulcération buccale et l'inflammation des muqueuses.

^f Le terme général « œdème » comprend l'œdème périphérique, l'œdème du visage, l'œdème périorbital, l'œdème, l'œdème palpébral, l'œdème localisé, l'enflure du visage, l'enflure palpébrale, l'enflure périorbitale, l'enflure périphérique, l'enflure, l'enflure des yeux et l'œdème généralisé.

^g Le terme général « fatigue » comprend la fatigue, l'asthénie et le malaise.

^h Manifestation propre aux hommes – dénominateur corrigé : dysfonction érectile.

ⁱ Le terme général « toux » comprend la toux et la toux productive.

^j Le terme général « éruption cutanée » comprend l'éruption cutanée, l'éruption maculopapuleuse, la dermatite, l'éruption pustuleuse, la desquamation, la dermatite allergique, l'éruption érythémateuse, l'éruption papuleuse, l'éruption prurigineuse, la réaction cutanée et l'urticaire.

^k 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 fréquents observés au cours des études cliniques

Les autres effets indésirables peu fréquents survenus en cours de traitement (tous grades confondus) chez moins de 10 % et chez au moins 1 % des patients traités par RETEVMO (fréquence globale), quelle que soit l'étude parmi celles mentionnées ci-dessus, comprenaient les suivants :

Affections hématologiques et du système lymphatique : éosinophilie, leucocytose, leucopénie, lymphadénopathie, lymphopénie, polyglobulie.

Affections cardiaques : angor, bradycardie, bradycardie sinusale, épanchement péricardique, extrasystoles supraventriculaires, fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, palpitations, tachycardie, tachycardie sinusale.

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

Affections endocriniennes : hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne.

Affections oculaires : blépharite, cataracte, corps flottants vitréens, diminution de l'acuité visuelle, glaucome, hyperémie oculaire, kératite, larmoiements, sécheresse oculaire, troubles visuels, vision trouble.

Affections gastro-intestinales : caries dentaires, colite, diverticules, douleur orale, dysesthésie orale, dyspepsie, dysphagie, entérite, entérocólite, épaissement de la paroi gastro-intestinale, éructation, flatulences, gastrite, gastrite chronique, gastrite érosive, glossodynie, hématochézie, hémorroïdes, hernie inguinale, hernie ombilicale, iléus, mal de dents, odynophagie, œsophagite, polype du gros intestin, selles dures, ulcère aphteux.

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

Affections hépatobiliaires : anomalie de la fonction hépatique, cholécystite, cholélithiase, cytolyse hépatique, kyste hépatique, stéatose hépatique, sténose hépatique, trouble hépatique à médiation immunitaire.

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

Infections et infestations : abcès dentaire, bronchite, candidose buccale, candidose cutanée, candidose vulvovaginale, cellulite, conjonctivite, dengue, diverticulite, folliculite, gastroentérite, gastroentérite virale, grippe, herpès buccal, infection cutanée, infection de l'oreille, infection dentaire, infection des voies respiratoires, infection des voies respiratoires inférieures, infection gastro-intestinale, infection oculaire, infection vaginale, laryngite, mycose vulvovaginale, otite moyenne, panaris superficiel, pharyngite, porteur d'une maladie bactérienne, rhinite, rhinopharyngite, septicémie, sinusite, zona.

Investigations : augmentation des résultats des tests de la fonction hépatique, augmentation du nombre d'éosinophiles, augmentation du taux d'amylase, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase, augmentation du taux de lipase, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, augmentation du taux de transaminases, augmentation du taux d'hématocrite,

augmentation du taux sanguin d'acide urique, augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase, augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation du taux sanguin de phosphore, augmentation du taux sanguin d'urée, augmentation du taux urinaire d'urobilinogène, coloscopie, diminution du taux sanguin de bicarbonate, résultat positif à un test de dépistage du SRAS-CoV-2, résultat positif au dépistage du coronavirus.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : carence en fer, carence en vitamine B₁₂, carence en vitamine D, déshydratation, dyslipidémie, goutte, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hyperlipidémie, hypermagnésémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypochlorémie, hypoglycémie, hypophosphatémie, hypoprotéinémie.

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

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : cancer de la prostate, carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde cutané, douleur tumorale, douleurs néoplasiques, léiomyome utérin, papillome cutané.

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

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

Affections du rein et des voies urinaires : douleurs touchant le tractus urinaire, incontinence urinaire, kyste rénal, miction difficile, néphrolithiase, pollakiurie, protéinurie, rétention urinaire, urgence mictionnelle.

Affections des organes de reproduction et du sein : accumulation de liquide pelvien, adénomyose, aménorrhée, cycles menstruels irréguliers, douleur aux testicules, douleur pelvienne, gynécomastie, hyperplasie bénigne de la prostate, kyste ovarien, ovaires polykystiques, prolapsus utérin, prolapsus vaginal, prostatite, retard des menstruations.

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

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

Actes médicaux et chirurgicaux : colporraphie, hystérectomie, prostatectomie transurétrale.

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

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Les tableaux suivants (Tableaux 8, 9 et 10) présentent les variations en cours de traitement, par rapport aux valeurs initiales, des résultats de laboratoire anormaux observés chez les patients des études LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 et LIBRETTO-531 traités par RETEVMO.

LIBRETTO-001

Tableau 8 – 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 et atteints de tumeurs solides métastatiques porteuses d’une altération du gène *RET*

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)
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.

LIBRETTO-431

Tableau 9 – Aggravation des résultats de laboratoire anormaux par rapport aux résultats d'analyse de départ chez au moins 15 % des patients de l'étude LIBRETTO-431 ayant reçu RETEVMO pour le traitement initial d'un CPNPC métastatique comportant une fusion du gène *RET*

Résultats de laboratoire anormaux	RETEVMO ^a		Chimiothérapie avec ou sans pembrolizumab ^b	
	Tous grades confondus ^c n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus ^c n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Biochimie				
Augmentation du taux d'ALAT	127 (80,9)	33 (21,0)	61 (62,9)	4 (4,1)
Augmentation du taux d'ASAT	120 (76,9)	15 (9,6)	45 (46,4)	0
Diminution du taux de calcium	82 (52,6)	3 (1,9)	23 (23,7)	1 (1,0)
Augmentation du taux de bilirubine totale	81 (51,6)	2 (1,3)	9 (9,4)	0
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	55 (35,0)	2 (1,3)	21 (21,7)	0
Diminution du taux de sodium	48 (30,8)	5 (3,2)	40 (41,2)	2 (2,1)
Augmentation du taux de magnésium	42 (26,9)	3 (1,9)	15 (15,5)	0
Augmentation du taux de potassium	40 (25,8)	4 (2,6)	15 (15,5)	1 (1,0)
Diminution du taux d'albumine	39 (24,8)	0	5 (5,2)	0
Augmentation de la créatininémie	36 (22,9)	0	20 (20,6)	0
Augmentation du taux de sodium	34 (21,8)	0	13 (13,4)	0
Augmentation du taux de calcium	28 (18,0)	0	25 (25,8)	0
Diminution du taux de potassium	27 (17,4)	2 (1,3)	15 (15,5)	1 (1,0)

Résultats de laboratoire anormaux	RETEVMO ^a		Chimiothérapie avec ou sans pembrolizumab ^b	
	Tous grades confondus ^c n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus ^c n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Diminution du taux de magnésium	25 (16,0)	1 (0,6)	8 (8,3)	0
Hématologie				
Diminution du nombre de globules blancs	87 (56,5)	2 (1,3)	60 (61,9)	9 (9,3)
Diminution du nombre de lymphocytes	82 (53,3)	13 (8,4)	62 (63,9)	15 (15,5)
Diminution du nombre de neutrophiles	82 (53,3)	3 (2,0)	56 (57,7)	11 (11,3)
Diminution du nombre de plaquettes	81 (52,6)	5 (3,3)	38 (39,2)	5 (5,2)
Diminution du taux d'hémoglobine	33 (21,4)	0	88 (90,7)	5 (5,2)
Augmentation du taux d'hémoglobine	31 (20,1)	0	1 (1,0)	0

^a Le dénominateur pour chacun des paramètres de laboratoire est établi selon le nombre de patients (entre 154 et 157) pour lesquels des valeurs de laboratoire avaient été obtenues au départ et après le traitement.

^a Le dénominateur pour chacun des paramètres de laboratoire est établi selon le nombre de patients (entre 96 et 97) pour lesquels des valeurs de laboratoire avaient été obtenues au départ et après le traitement.

^c La gravité des EIST a été établie selon les CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (version 5.0).

LIBRETTO-531

Tableau 10 – Aggravation des résultats de laboratoire anormaux par rapport aux résultats d'analyse de départ chez au moins 15 % des patients de l'étude LIBRETTO-531 ayant reçu RETEVMO pour le traitement d'un CMT de stade avancé ou métastatique comportant des mutations du gène *RET* et n'ayant jamais été traité par un inhibiteur de kinase

Résultats de laboratoire anormaux	RETEVMO ^a		Cabozantinib ou vandétanib ^b	
	Tous grades confondus ^c n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus ^c n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Biochimie				
Diminution du taux de calcium	103 (55,1)	10 (5,4)	57 (62,0)	10 (10,9)

Résultats de laboratoire anormaux	RETEVMO ^a		Cabozantinib ou vandétanib ^b	
	Tous grades confondus ^c n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus ^c n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Augmentation du taux d'ALAT	97 (53,0)	30 (16,4)	66 (71,7)	6 (6,5)
Augmentation du taux d'ASAT	87 (46,5)	10 (5,4)	64 (68,1)	3 (3,2)
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	68 (36,8)	11 (6,0)	26 (28,0)	5 (5,4)
Augmentation du taux sanguin de bilirubine	60 (31,9)	2 (1,1)	28 (29,8)	3 (3,2)
Augmentation du taux de créatinine	50 (26,9)	11 (5,9)	15 (16,3)	7 (7,6)
Augmentation du taux de potassium	38 (20,5)	3 (1,6)	10 (10,9)	0
Diminution du taux de sodium	37 (19,9)	6 (3,2)	15 (16,3)	0
Augmentation du taux de calcium	31 (16,6)	5 (2,7)	8 (8,7)	2 (2,2)
Hématologie				
Diminution du nombre de lymphocytes	78 (41,1)	35 (18,4)	34 (36,2)	12 (12,8)
Diminution du nombre de globules blancs	75 (39,3)	4 (2,1)	36 (38,3)	5 (5,3)
Diminution du nombre de neutrophiles	63 (33,0)	27 (14,1)	39 (41,5)	18 (19,2)
Augmentation du taux d'hémoglobine	55 (28,8)	17 (8,9)	39 (41,5)	8 (8,5)

Résultats de laboratoire anormaux	RETEVMO ^a		Cabozantinib ou vandétanib ^b	
	Tous grades confondus ^c n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus ^c n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Diminution du nombre de plaquettes	53 (28,0)	2 (1,1)	32 (34,0)	1 (1,1)

^a Le dénominateur pour chacun des paramètres de laboratoire est établi selon le nombre de patients (entre 183 et 191) pour lesquels des valeurs de laboratoire avaient été obtenues au départ et après le traitement.

^a Le dénominateur pour chacun des paramètres de laboratoire est établi selon le nombre de patients (entre 91 et 94) pour lesquels des valeurs de laboratoire avaient été obtenues au départ et après le traitement.

^c La gravité des EIST a été établie selon les CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (version 5.0).

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. Dans les études LIBRETTO-431 et LIBRETTO-531, un intervalle QTc supérieur à 500 ms a été rapporté chez 5,1 % et 3,7 % des patients, respectivement. Dans toutes les études, des augmentations supérieures à 60 ms pour ce qui est de l'intervalle QTcF ont été rapportées chez 16,7 % à 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.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été signalés lors de l'utilisation de RETEVMO à la suite de son approbation. Comme il s'agit de déclarations volontaires provenant d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible de déterminer la fréquence de ces réactions de façon fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson

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 11](#), et les effets de RETEVMO sur d'autres médicaments, au [tableau 12](#). 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 11 – Effets d'autres médicaments sur RETEVMO

Nom propre	Source des données	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

Nom propre	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			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.
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 CYP3A4 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,	L'administration concomitante de RETEVMO et d'un inducteur modérément puissant du CYP3A4 peut réduire l'activité antitumorale de RETEVMO. Éviter l'administration

Nom propre	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		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 %.	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.
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP, notamment l'oméprazole)	EC	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. 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 %.	Éviter l'administration concomitante de RETEVMO et d'un inhibiteur de la pompe à protons. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut conseiller aux patients de prendre RETEVMO avec des aliments.
Antagoniste des récepteurs de l'histamine de type 2	EC, T	La solubilité du selpercatinib dépend du pH; elle diminue	Éviter l'administration concomitante d'un antagoniste du récepteur H2.

Nom propre	Source des données	Effet	Commentaire clinique
(H2), comprenant, sans s'y limiter, la ranitidine		<p>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 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.</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.
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 12 – Effets de RETEVMO sur d’autres médicaments

Nom propre	Source des données	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.
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 substituts 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

Nom propre	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			<p>dépistage d'une altération de la fonction rénale en présence d'une élévation persistante de la créatininémie.</p> <p>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.</p>

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 α 2-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 Posologie recommandée et ajustement 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-examens 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 (CI_{50}) 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 CI_{50} environ 60 fois inférieure à la CI_{50} 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 CI_{50} 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 CE_{50} 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 suprathérapeutiques 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

Les deux formes posologiques du selpercatinib (capsules et comprimés) sont bioéquivalentes.

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 en capsules 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 13). La pharmacocinétique du selpercatinib était comparable entre les patients atteints de cancer et les volontaires en bonne santé.

Tableau 13 – 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_{eq}/F (CV [%])	Vd_{eq}/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

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 de selpercatinib chez les sujets en bonne santé était de 73,2 %.

Effet des aliments :

Capsule : 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 capsules de 80 mg) par voie orale avec un repas riche en matières grasses et en calories.

Comprimé : 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 était similaire, sa C_{max} a été réduite de 17 % et le T_{max} a été retardé de 1,5 heure à 2,75 heures après la prise d'une seule dose de 160 mg (1 comprimé de 160 mg) par voie orale avec un repas riche en matières grasses et en calories.

Distribution

Le volume apparent de distribution ($V_{d_{eq}}/F$) 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 (^{14}C), le selpercatinib inchangé constituait 86 % des composants radioactifs du médicament dans le plasma.

Excrétion

Après l'administration orale d'une dose unique de 160 mg de selpercatinib radiomarqué au carbone 14 (^{14}C) 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 et adolescents** : 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' ASC_{0-12} 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 Conservation, stabilité et mise au rebut

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

12 Instructions particulières de manipulation du produit

Ces renseignements ne sont pas disponibles pour ce produit pharmaceutique.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

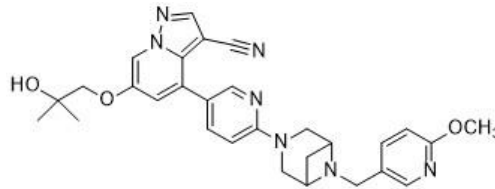
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : selpercatinib

Nom chimique : IUPAC : 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 : $C_{29}H_{31}N_7O_3$; poids formulaire : 525,6 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques – Capsule : 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).

Propriétés physicochimiques – Comprimé : Le selpercatinib est une poudre anhydre, cristalline (forme B), 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 (0,004 mg/mL à un pH de 7,1).

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

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

LIBRETTO-001

Tableau 14 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'étude LIBRETTO-001 portant sur le CPNPC métastatique comportant une fusion du gène *RET*

N° de l'essai	Plan de l'essai	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 initialement évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique et multicohorte ouverte de phase I/II (étude LIBRETTO-001; voir le [tableau 14](#)). 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.

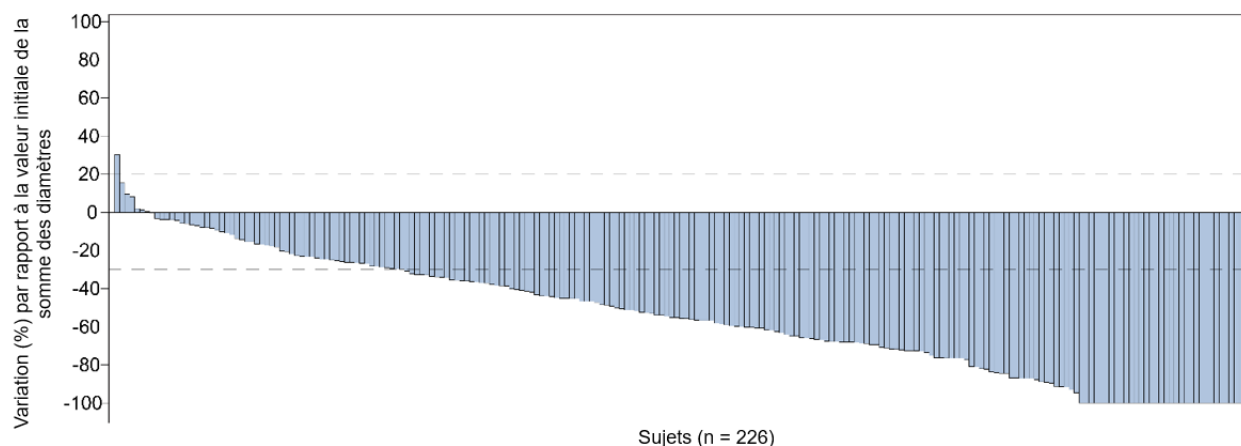
Le [tableau 15](#) présente un résumé des résultats relatifs à l'efficacité contre le CPNPC comportant une fusion du gène *RET* traité antérieurement par une chimiothérapie à base de platine. La [figure 1](#) présente un graphique en cascade illustrant la variation de la taille tumorale la plus importante, selon la version 1.1 des critères de RECIST et d'après l'évaluation d'un comité d'examen indépendant.

Tableau 15 – 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 globale^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).

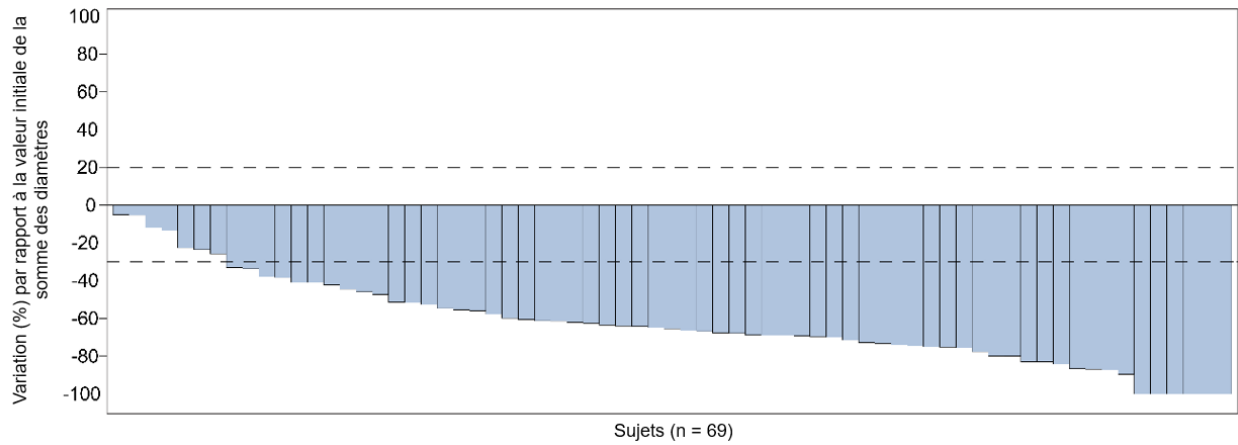
Le [tableau 16](#) présente un résumé des résultats relatifs à l'efficacité contre le CPNPC comportant une fusion du gène *RET* jamais traité auparavant. La [figure 2](#) présente un graphique en cascade illustrant la variation de la taille tumorale la plus importante, selon la version 1.1 des critères de RECIST et d'après l'évaluation d'un CEI.

Tableau 16 – 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.

LIBRETTO-431

Tableau 17 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'étude LIBRETTO-431 portant sur le traitement initial du CPNPC métastatique comportant une fusion du gène *RET*

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe, n (%)
LIBRETTO-431	Étude multicentrique ouverte de phase III, à répartition aléatoire (1,6:1).	<p>Dans cette étude, les patients ont reçu une dose orale de RETEVMO de 160 mg deux fois par jour en continu pendant des cycles de 21 jours jusqu'à constatation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie.</p> <p>OU</p> <p>Du pémétréxed par voie intraveineuse (IV) (500 mg par mètre carré de surface corporelle) en association avec un traitement à base de platine (carboplatine IV [ASC de 5, dose maximale de 750 mg] ou cisplatine IV [75 mg par mètre carré], selon le choix de l'investigateur) avec ou sans pembrolizumab I V (200 mg) tous les 21 jours pendant jusqu'à 35 cycles.</p>	<p>Groupe RETEVMO : (n = 129)</p> <p>Groupe chimiothérapie avec pembrolizumab : (n = 83)</p>	<p>59,8 ans (31 à 84)</p> <p>60,2 ans (31 à 83)</p>	<p>Hommes : 64 (49,6) Femmes : 65 (50,4)</p> <p>Hommes : 35 (42,2) Femmes : 48 (57,8)</p>

L'efficacité de RETEVMO chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique comportant une fusion du gène *RET*, a également été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte multicentrique de phase III (étude LIBRETTO-431; voir le [tableau 17](#)). L'étude a évalué le traitement par RETEVMO par rapport à la chimiothérapie à base de platine et de pémétréxed avec ou sans pembrolizumab chez des patients atteints d'un CPNPC non résecable localement avancé ou métastatique comportant une fusion du gène *RET* n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur contre un cancer métastatique. Les données démographiques et les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés pour la population en intention de traiter (ITT) avec pembrolizumab, qui comprenait les patients stratifiés avec l'intention de recevoir du pembrolizumab en cas de répartition dans le groupe témoin. 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) ou de l'amplification en chaîne par polymérase (ACP). Parmi les patients présentant des fusions du gène *RET*, 60 % ont été détectées par SNG et 40 % par ACP (dont 89 % dans des échantillons de tissu tumoral et 11 % dans des échantillons de sang). Les partenaires de fusion les plus courants étaient KIF5B (45 % des patients), suivi du gène CCDC6 (10 % des patients).

Globalement, dans la population en ITT avec pembrolizumab, 41 % des patients étaient de race blanche, 56 % étaient d'origine asiatique et 1 % était de race noire. L'indice fonctionnel selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) était de 0 à 1 (97 % des patients) ou de 2 (3 % des patients); 68 % des patients n'avaient jamais fumé, 93 % des patients présentaient un cancer métastatique au début de l'étude et 20 % des patients présentaient des métastases intracrâniennes au début de l'étude, tel que déterminé par un examen central indépendant avec insu (ECII) neuroradiologique. La plupart des patients (98,1 %) avaient reçu un diagnostic d'adénocarcinome pulmonaire.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) telle que déterminée par l'ECII d'après la version 1.1 des critères de RECIST. Le [tableau 18](#) présente un résumé des résultats relatifs à l'efficacité tirés de l'étude LIBRETTO-431 menée chez des patients atteints d'un CPNPC métastatique comportant une fusion du gène *RET* traités par le selpercatinib. Au moment de cette analyse, 19 % des patients étaient décédés et les données sur la survie globale (SG) étaient incomplètes.

Tableau 18 – Résultats relatifs à l'efficacité tirés de l'étude LIBRETTO-431 (traitement initial d'un CPNPC métastatique comportant une fusion du gène *RET*)

	Selpercatinib (n = 129)	Chimiothérapie avec pembrolizumab (n = 83)
SSP		
Nombre (%) de patients ayant subi un événement	49 (38 %)	49 (59 %)
Durée médiane, en mois (IC à 95 %)	24,8 (16,9 à NE)	11,2 (8,8 à 16,8)
Rapport de risque ^a (IC à 95 %)	0,465 (0,309 à 0,699)	
Valeur <i>p</i> ^b	0,0002	
Taux de réponse global		
TRG (IC à 95 %)	84 % (76 % à 90 %)	65 % (54 % à 75 %)
Réponse complète	7 %	6 %

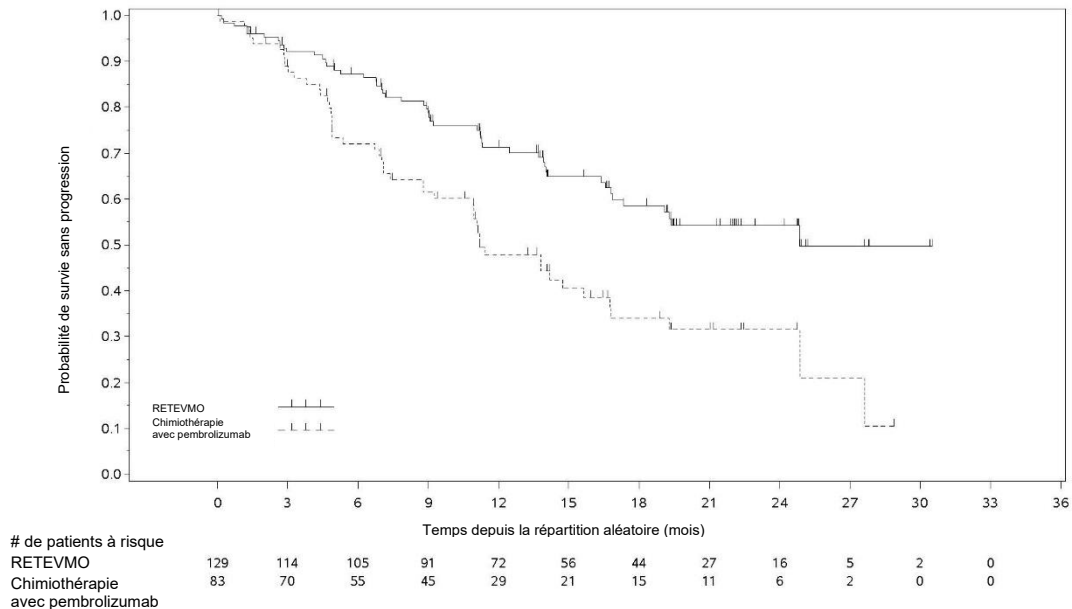
	Selpercatinib (n = 129)	Chimiothérapie avec pembrolizumab (n = 83)
Réponse partielle	77 %	59 %
Durée de la réponse		
Durée médiane, en mois ^c (IC à 95 %)	24,2 (17,9 à NE)	11,5 (9,7 à 23,3)

Données provenant de l'analyse provisoire planifiée de l'efficacité.

- a D'après le modèle des risques proportionnels de Cox stratifié.
- b D'après un test de Mantel-Haenszel stratifié.
- c Durée médiane du suivi; 18,0 mois dans le groupe RETEVMO et 14,6 mois dans le groupe chimiothérapie avec pembrolizumab.

IC = intervalle de confiance; NE = non estimable.

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude LIBRETTO-431 : RETEVMO vs chimiothérapie avec pembrolizumab



Parmi les 212 patients répartis au hasard, 29 présentaient au départ des métastases mesurables au niveau du système nerveux central (SNC), d'après l'évaluation à l'insu du comité d'évaluation indépendant (CEI). Des réponses intracrâniennes ont été observées chez 14 des 17 patients traités par RETEVMO et chez 7 des 12 patients traités par chimiothérapie avec pembrolizumab.

Cancer médullaire de la thyroïde comportant des mutations du gène RET

LIBRETTO-001

Tableau 19 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'étude LIBRETTO-001 portant sur le cancer médullaire de la thyroïde métastatique comportant des mutations du gène RET

N° de l'essai	Plan de l'essai	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 initialement évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique et multicohorte ouverte de phase I/II (étude LIBRETTO-001; voir le [tableau 19](#)). 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 20](#) 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.

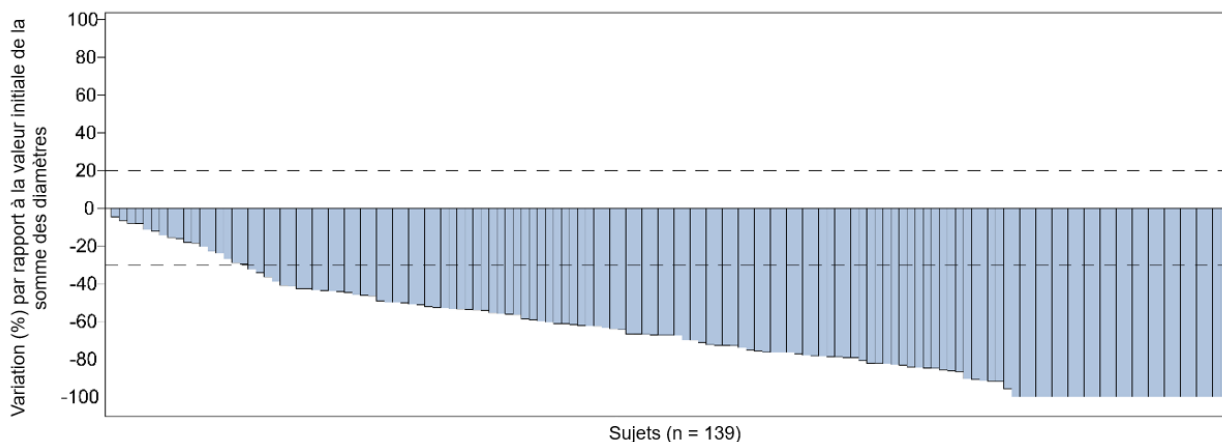
La [figure 4](#) présente un graphique en cascade illustrant la variation de la taille tumorale la plus importante, selon la version 1.1 des critères de RECIST et d'après l'évaluation d'un comité d'examen indépendant.

Tableau 20 – 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 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* 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.

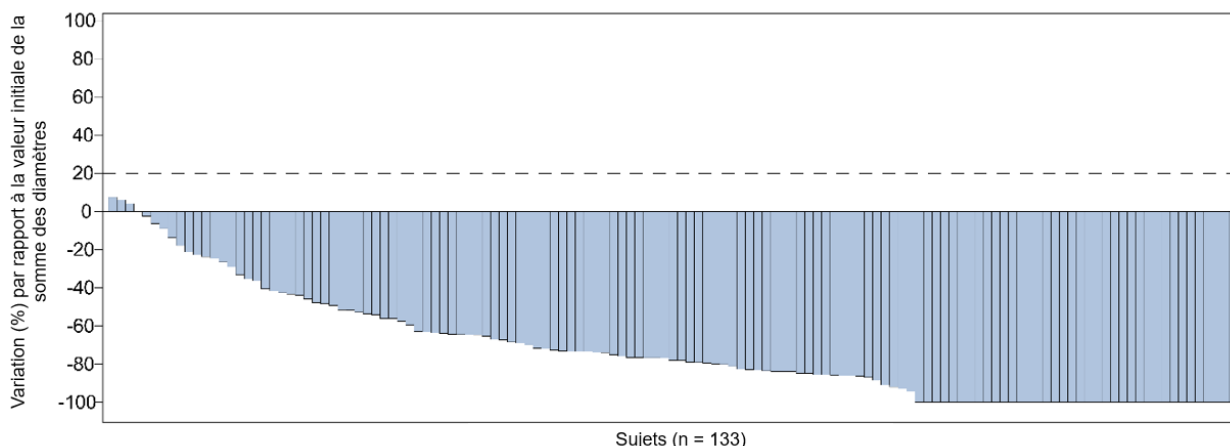
Le [tableau 21](#) présente un résumé des résultats relatifs à l'efficacité contre le CMT métastatique comportant des mutations du gène *RET* jamais traité auparavant par le vandétanib ou le cabozantinib. La [figure 5](#) présente un graphique en cascade illustrant la variation de la taille tumorale la plus importante, selon la version 1.1 des critères de RECIST et d'après l'évaluation d'un comité d'examen indépendant.

Tableau 21 – 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 5 – 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.

LIBRETTO-531

Tableau 22 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'étude LIBRETTO-531 portant sur le CMT de stade avancé ou métastatique comportant des mutations du gène *RET* et n'ayant jamais été traité par un inhibiteur de kinase

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe, n (%)
LIBRETTO-531	Étude multicentrique ouverte de phase III, à répartition aléatoire (2:1).	Dans cette étude, les patients ont reçu une dose orale de RETEVMO de 160 mg deux fois par jour OU	Groupe RETEVMO : (n = 193)	54 ans (12 à 79)	Hommes : 115 (59,6) Femmes : 78 (40,4)
		Une dose de cabozantinib de 140 mg une fois par jour ou une dose orale de vandétanib de 300 mg une fois par jour, selon le choix du médecin.	Groupe cabozantinib ou vandétanib : (n = 98)	54 ans (18 à 84)	Hommes : 68 (69,4) Femmes : 30 (30,6)
		Dans les deux groupes, le traitement s'est poursuivi jusqu'à constatation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie.			

L'efficacité de RETEVMO chez les patients atteints d'un CMT de stade avancé ou métastatique comportant des mutations du gène *RET* a également été évaluée dans le cadre d'une étude clinique multicentrique ouverte de phase III, à répartition aléatoire (2:1) [étude LIBRETTO-531; voir le [tableau 22](#)]. L'étude a évalué RETEVMO par rapport au cabozantinib ou au vandétanib

(selon le choix du médecin) chez des patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde au stade avancé, évolutif, comportant des mutations du gène *RET* et n'ayant jamais été traité par un inhibiteur de kinase. 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) [chez 90,4 % des patients] ou de l'amplification en chaîne par polymérase (ACP) [chez 9,6 % des patients]. La mutation la plus courante était M918T (62,5 % des patients).

Globalement, 69,4 % des patients étaient de race blanche, 27,7 % étaient d'origine asiatique et 2,9 % étaient de race noire. Au début de l'étude, l'indice fonctionnel selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) était de 0 à 1 pour 98,3 % des patients et de 2 pour 1,0 % des patients. Des métastases à distance ont été rapportées chez 77,0 % des patients lors de leur inclusion. Seul un adolescent a été inclus dans l'étude.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP), telle que déterminée à l'insu par un comité d'examen indépendant (CEI) d'après la version 1.1 des critères de RECIST.

Le [tableau 23](#) présente un résumé des résultats relatifs à l'efficacité tirés de l'étude LIBRETTO-531 d'après l'analyse provisoire planifiée et la [figure 6](#) présente la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP. Au moment de cette analyse, les données sur la SG étaient incomplètes. Au total, 18 patients (6,2 %) sont décédés : 8 décès (4,1 %) sont survenus parmi les patients traités par RETEVMO contre 10 décès (10,2 %) parmi les patients traités par le cabozantinib ou le vandétanib (rapport de risque [RR] = 0,374; IC à 95 % : 0,147 à 0,949).

Tableau 23 – Résultats relatifs à l'efficacité tirés de l'étude LIBRETTO-531 (CMT de stade avancé ou métastatique comportant des mutations du gène *RET* et n'ayant jamais été traité par un inhibiteur de kinase)

	RETEVMO N = 193	Cabozantinib ou vandétanib N = 98
SSP		
Nombre (%) de patients ayant subi un événement	26 (14 %)	33 (34 %)
Durée médiane, en mois (IC à 95 %)	NE (NE à NE)	16,8 (12,2 à 25,1)
Rapport de risque ^a (IC à 95 %)	0,280 (IC à 95 % : 0,165 à 0,475)	
Valeur <i>p</i> ^b	< 0,0001	
Taux de réponse global		
TRG (IC à 95 %)	69 % (62 % à 76 %)	39 % (29 % à 49 %)
Réponse complète	12 %	4 %
Réponse partielle	58 %	35 %
Durée de la réponse		
Durée médiane, en mois ^c (IC à 95 %)	NE (NE à NE)	16,6 (10,4 à NE)

Données provenant de l'analyse provisoire planifiée de l'efficacité.

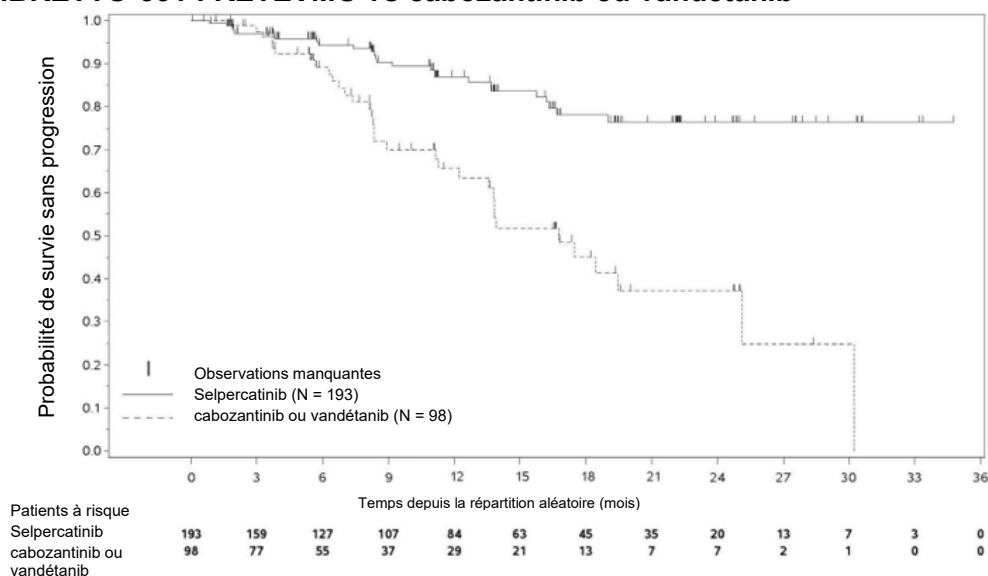
^a D'après le modèle des risques proportionnels de Cox stratifié.

^b D'après un test de Mantel-Haenszel stratifié.

^c Durée médiane du suivi; 11,1 mois dans le groupe RETEVMO et 12,8 mois dans le groupe chimiothérapie avec cabozantinib ou vandétanib.

IC = intervalle de confiance; NE = non estimable.

Figure 6 – Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude LIBRETTO-531 : RETEVMO vs cabozantinib ou vandétanib



Cancer de la thyroïde comportant une fusion du gène RET

Tableau 24 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'étude LIBRETTO-1 portant sur le cancer de la thyroïde comportant une fusion du gène RET

N° de l'essai	Plan de l'essai	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 24](#)). 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 25](#) 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.

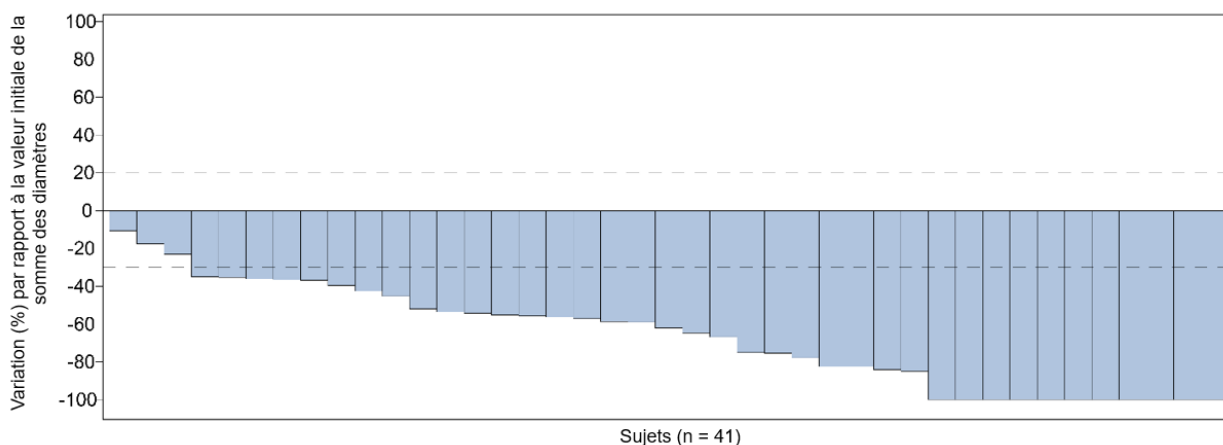
Tableau 25 – Résultats relatifs à l'efficacité tirés de l'étude LIBRETTO-001 (cancer de la thyroïde métastatique comportant une fusion du gène *RET* déjà traité par un traitement à action générale)

	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 7 – 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.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives de la monographie du produit

Une étude de biodisponibilité orale comparative, croisée, ouverte, à répartition aléatoire, à deux traitements, à deux séquences, avec deux périodes et avec plan adaptatif, portant sur une dose unique (160 mg) de RETEVMO en comprimés (1 × 160 mg) et en capsules (2 × 80 mg) a été menée auprès de 224 hommes et femmes adultes en bonne santé dans des conditions de jeûne. Le tableau ci-dessous présente un résumé des données de biodisponibilité comparatives obtenues chez les 191 sujets inclus dans l'analyse statistique :

Tableau 26 – Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Selpercatinib (160 mg)				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ^a	Référence ^b	Rapport de moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 94,12 %
ASC _T ^c (ng*h/mL)	18 260,57 20 814,51 (43,52)	20 373,72 22 231,43 (37,76)	89,6	83,7 à 95,9
ASC _I ^d (ng*h/mL)	19 461,87 21 524,70 (41,15)	20 898,11 22 638,00 (36,84)	93,1	88,4 à 98,1

Selpercatinib (160 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ^a	Référence ^b	Rapport de moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 94,12 %
C _{max} (ng*h/mL)	1363,99 1630,42 (43,37)	1514,45 1704,12 (39,52)	90,0	81,7 à 99,0
T _{max} ^e (h)	1,50 (0,75 à 36,00)	1,50 (0,75 à 36,02)		
T _{1/2} ^{c,f} (h)	16,28 (42,17)	16,17 (30,70)		

^a Comprimés RETEVMO (selpercatinib), 160 mg (Eli Lilly Canada Inc.)

^b Capsules RETEVMO (selpercatinib), 80 mg (Eli Lilly Canada Inc.)

^c N = 187

^d N = 184

^e Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement

^f Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

15 Microbiologie

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

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 équivalant à plus de 7 fois la C_{max} à la dose de 160 mg deux fois par jour recommandée chez l'humain.

Toxicité 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 épидидymaire 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 spermatides 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 \geq 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 destinés aux patient·e·s

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

PrRETEVMO®

Capsules de selpercatinib

Comprimés de selpercatinib

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **RETEVMO**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **RETEVMO**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

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 ».

À quoi sert RETEVMO :

Consultez le texte de l'encadré ci-dessous :

Pour les indications ci-dessous, RETEVMO a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit être vendu et acheté au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le produit agit 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'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent être prometteurs sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les produits existants.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs observations à Santé Canada.

Comment fonctionne RETEVMO :

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.

Les ingrédients de RETEVMO sont :

Ingrédient médicinal : selpercatinib

Ingrédients non médicinaux – Capsule : 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.

Ingrédients non médicinaux – Comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, mannitol et stéaryl fumarate de sodium. Le pelliculage des comprimés contient de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, de l'oxyde ferrosoferrique, du polyéthylèneglycol et du talc. Le pelliculage des comprimés de 80 mg contient également de l'oxyde de fer.

RETEVMO se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules : 40 mg et 80 mg

Comprimés : 40 mg et 80 mg

N'utilisez pas RETEVMO dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser RETEVMO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de 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 :

- **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 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 : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir 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
- Naloxégol – 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 utiliser 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 ou les comprimés entiers. Ne les écrasez pas et ne les mâchez pas.
- 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.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de RETEVMO, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), 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.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de RETEVMO :

Voici certains des effets secondaires 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 à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
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		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
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.		✓	
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.		✓	
Fréquent			

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
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.		✓	
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.		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
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.		✓	
Problèmes respiratoires (difficulté à respirer), notamment : <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) 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.		✓	
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.		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
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.		✓	
Moins fréquent			
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.			✓
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'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) 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 souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- 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 plus sur RETEVMO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant (www.lilly.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-545-5972.

Le présent feuillet a été rédigé par Eli Lilly Canada Inc.

Date d'approbation : 2026-02-18

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

RET-0011-CA-PM-20260218