

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Retsevmo 40 mg cápsulas duras

Retsevmo 80 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Retsevmo 40 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 40 mg de selpercatinib.

Retsevmo 80 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 80 mg de selpercatinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Retsevmo 40 mg cápsulas duras

Cápsula gris opaca, 6 x 18 mm (tamaño 2), con impresión en tinta negra de “Lilly”, “3977” y “40 mg”.

Retsevmo 80 mg cápsulas duras

Cápsula azul opaca, 8 x 22 mm (tamaño 0), con impresión en tinta negra de “Lilly”, “2980” y “80 mg”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Retsevmo en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con:

- Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, con fusión del gen *RET* positiva no tratados previamente con un inhibidor *RET*
- Tumores sólidos avanzados con fusión del gen *RET* positiva, cuando las opciones de tratamiento no dirigidas al gen *RET* proporcionen un beneficio clínico limitado, o se hayan agotado (ver secciones 4.4 y 5.1)

Retsevmo en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años con:

- Cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen *RET* positiva que son refractarios al yodo radiactivo (si el yodo radiactivo es apropiado)
- Cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado con mutación del gen *RET*

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Retsevmo debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

Diagnóstico del gen *RET*

La presencia de una mutación (CMT) o fusión (todos los demás tipos de tumores) del gen *RET* se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento con Retsevmo.

Posología

La dosis recomendada de Retsevmo según el peso corporal es:

- Menos de 50 kg: 120 mg dos veces al día.
- 50 kg o más: 160 mg dos veces al día.

Si un paciente vomita o se olvida de tomar una dosis, se le debe indicar que tome la siguiente dosis a la hora programada; no se debe tomar una dosis adicional.

El tratamiento se debe continuar hasta que la enfermedad progrese o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Se debe reducir la dosis actual de selpercatinib en un 50 % si se administra junto con un inhibidor potente de CYP3A. Si se suspende el inhibidor de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de selpercatinib (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizó antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor.

Modificación de la dosis

El manejo de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción de la dosis y/o la reducción de la dosis. Las modificaciones de la dosis de Retsevmo se resumen en la tabla 1 y tabla 2.

Tabla 1 Modificaciones de la dosis recomendada para Retsevmo en caso de reacciones adversas según el peso corporal

| Modificación de la dosis | Adultos y adolescentes ≥ 50 Kg | Adultos y adolescentes < 50 Kg |
|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Dosis de inicio | 160 mg vía oral dos veces al día | 120 mg vía oral dos veces al día |
| Primera reducción de dosis | 120 mg vía oral dos veces al día | 80 mg vía oral dos veces al día |
| Segunda reducción de dosis | 80 mg vía oral dos veces al día | 40 mg vía oral dos veces al día |
| Tercera reducción de dosis | 40 mg vía oral dos veces al día | No aplica |

Tabla 2 Modificaciones de la dosis recomendada en caso de reacciones adversas

| Reacción adversa al medicamento (RAM) | | Modificación de dosis |
|--|-------------------|---|
| Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) | Grado 3 o grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis hasta que la toxicidad remita al nivel inicial (ver secciones 4.4 y 4.8). Reanudar con dos niveles de dosis menores. Si se tolera selpercatinib después de al menos 2 semanas sin un aumento recurrente de ALT o AST, aumente la dosis a un nivel de dosis superior. Si se tolera selpercatinib después de al menos 4 semanas sin un aumento recurrente de ALT o AST, aumente la dosis a la dosis tomada antes de la aparición de los grados 3 o 4 de aumento de AST o ALT. Suspender permanentemente selpercatinib si los aumentos de los grados 3 o 4 de ALT o AST se repiten a pesar de las modificaciones de la dosis. |
| Hipersensibilidad | Cualquier grado | <ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis hasta que remita la toxicidad y comenzar con corticoesteroides a una dosis de 1 mg/kg (ver secciones 4.4 y 4.8). Reanudar selpercatinib a 40 mg dos veces al día mientras se continúa el tratamiento con esteroides. Suspender selpercatinib en caso de hipersensibilidad recurrente. Si se tolera selpercatinib después de al menos 7 días sin hipersensibilidad recurrente, aumente la dosis de selpercatinib a un nivel superior de dosis por semana, hasta alcanzar la dosis tomada antes de la aparición de la hipersensibilidad. Una vez se haya tolerado la dosis final de selpercatinib durante al menos 7 días, comience a disminuir la dosis de esteroides hasta su retirada. |
| Prolongación del intervalo QT | Grado 3 | <ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis para los intervalos de QTcF >500 ms hasta que el QTcF vuelva a <470 ms o al estado inicial (ver sección 4.4). Reanudar el tratamiento con selpercatinib en el siguiente nivel de dosis inferior. |
| | Grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> Suspender permanentemente selpercatinib si la prolongación del intervalo QT sigue sin control después de dos reducciones de la dosis o si el paciente tiene signos o síntomas de arritmia grave. |
| Hipertensión | Grado 3 | <ul style="list-style-type: none"> La tensión arterial del paciente se debe controlar antes de comenzar el tratamiento. Se debe suspender selpercatinib temporalmente si existe hipertensión clínicamente significativa hasta que se controle con un tratamiento antihipertensivo. La dosificación se debe reanudar con la siguiente dosis más baja si está clínicamente indicada (ver las secciones 4.4 y 4.8). |
| | Grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender selpercatinib de forma permanente si no se puede controlar la hipertensión clínicamente significativa. |

| | | |
|---|-------------------|---|
| Episodios hemorrágicos | Grado 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Se debe suspender selpercatinib hasta que se recupere el estado inicial. Reanudar con una dosis reducida. • Suspender permanentemente selpercatinib si se vuelven a producir los episodios de grado 3 tras una modificación de la dosis. |
| | Grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender permanentemente selpercatinib. |
| Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis | Grado 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender selpercatinib hasta que se resuelva. • Reanudar con una dosis reducida. • Suspender selpercatinib en caso de EPI/neumonitis recurrente. |
| | Grado 3 o grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Suspender selpercatinib. |
| Otras reacciones adversas | Grado 3 o grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Se debe suspender selpercatinib hasta que se recupere el estado inicial. Reanudar con una dosis reducida. • Suspender permanentemente selpercatinib si se vuelven a producir los episodios de grado 4 tras una modificación de la dosis. |

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (ver sección 5.2).

No se observaron diferencias en general en los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento ni en la eficacia de selpercatinib entre los pacientes de ≥ 65 años de edad y los pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados sobre los pacientes ≥ 75 años de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal, ni en pacientes en diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Es importante monitorizar estrechamente a los pacientes con la función hepática alterada. No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) deben recibir una dosis de 80 mg de selpercatinib dos veces al día (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Retsevmo no se debe utilizar en niños menores de 12 años.

No se dispone de datos en niños ni adolescentes con tumores con fusión del gen RET positiva excepto cáncer de tiroides con fusión RET.

Retsevmo está indicado para utilizarse a partir de los 12 años de edad para el tratamiento de pacientes con CMT con mutación del gen RET y cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva (ver sección 5.1). En el CMT con mutación del gen RET y cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva, hay muy pocos datos disponibles sobre niños o adolescentes menores de 18 años. Los pacientes deben recibir una dosis ajustada de acuerdo con el peso corporal (ver sección 4.2). En base a los resultados de un estudio preclínico (ver sección 5.3), en pacientes adolescentes se deben monitorizar las placas de crecimiento abiertas. Se debe considerar la interrupción o suspensión de la dosis en función de la gravedad de cualquier anomalía de la placa de crecimiento y una evaluación de riesgo-beneficio individual.

Forma de administración

Retsevmo es para uso oral.

Las cápsulas se deben tragar enteras (los pacientes no deben abrir, aplastar o masticar la cápsula antes de tragarla) y se pueden tomar con o sin alimentos.

Los pacientes deben tomar las dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.

Retsevmo debe ir acompañado de una comida si se utiliza de forma concomitante con un inhibidor de la bomba de protones (ver sección 4.5).

Retsevmo se debe administrar 2 horas antes o 10 horas después que los antagonistas de los receptores H_2 (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Eficacia en distintos tipos de tumores

El beneficio de selpercatinib se ha establecido en ensayos de un solo grupo que abarcan una muestra relativamente pequeña de pacientes cuyos tumores presentan fusiones del gen RET. Los efectos favorables de selpercatinib se han demostrado en base a la tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto puede ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genómicas concomitantes (ver sección 5.1). Por estas razones, selpercatinib solo se debe utilizar si no existen opciones de tratamiento para las que se haya establecido un beneficio clínico, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, no existen opciones de tratamiento satisfactorias).

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/Neumonitis

Se han notificado casos graves, potencialmente mortales o mortales de EPI/neumonitis en pacientes tratados con selpercatinib (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis. Se debe suspender selpercatinib y se debe investigar inmediatamente la presencia de EPI en los pacientes que presenten síntomas respiratorios agudos o un empeoramiento de los mismos que pueda ser indicativo de EPI (por ejemplo, disnea, tos y fiebre), y tratar según corresponda desde el punto de vista médico. En función de la gravedad de la EPI/neumonitis, se debe interrumpir la dosis de selpercatinib, reducir o suspender de forma permanente (ver sección 4.2).

Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)/ aspartato transaminasa (AST)

Se notificaron aumentos de ALT de grado ≥ 3 y AST de grado ≥ 3 en pacientes que recibieron selpercatinib (ver sección 4.8). Se deben controlar la ALT y la AST antes de comenzar el tratamiento con selpercatinib, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento, mensualmente durante los tres meses siguientes de tratamiento, y de cualquier otra forma según se indique clínicamente. En función de las elevaciones de ALT o AST, selpercatinib puede requerir una modificación de la dosis (ver sección 4.2).

Hipertensión

Se notificaron casos de hipertensión en pacientes que recibieron selpercatinib (ver sección 4.8). Se debe controlar la presión arterial del paciente antes de iniciar el tratamiento con selpercatinib, monitorizar durante el tratamiento con selpercatinib y tratarse según sea necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. En función del nivel de aumento de la presión arterial, selpercatinib puede requerir una modificación de la dosis (ver sección 4.2). Selpercatinib se debe suspender de forma

permanente si la hipertensión clínicamente significativa no puede controlarse con tratamiento antihipertensivo.

Prolongación del intervalo QT

Se notificaron casos de prolongación del intervalo QT en pacientes que recibieron selpercatinib (ver sección 5.1). Selpercatinib se debe utilizar con precaución en pacientes con patologías como el síndrome del QT largo congénito o el síndrome del QT largo adquirido u otras patologías clínicas que predispongan a las arritmias.

Los pacientes deben tener un intervalo QTcF de ≤ 470 ms y electrolitos séricos dentro del intervalo normal antes de comenzar el tratamiento con selpercatinib. Se deben monitorizar los electrocardiogramas y los electrolitos séricos en todos los pacientes después de 1 semana de tratamiento con selpercatinib, por lo menos mensualmente durante los primeros 6 meses y, de lo contrario, según lo indicado clínicamente, ajustando la frecuencia en base a factores de riesgo como diarrea, vómitos y/o náuseas. La hipopotasemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia se deben corregir antes de iniciar selpercatinib y durante el tratamiento. Monitorizar el intervalo QT con ECG más frecuentemente en pacientes que requieren tratamiento con medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT.

Selpercatinib puede requerir la interrupción o modificación de la dosis (ver sección 4.2).

Hipotiroidismo

Se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes tratados con selpercatinib (ver sección 4.8). Se recomienda realizar una medición basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Los pacientes con hipotiroidismo preexistente se deben tratar según la práctica clínica habitual antes del inicio del tratamiento con selpercatinib. Durante el tratamiento con selpercatinib, se debe observar atentamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea. La función tiroidea se debe controlar periódicamente durante el tratamiento con selpercatinib. Los pacientes que desarrollen disfunción tiroidea se deben tratar según la práctica clínica habitual; sin embargo, los pacientes podrían tener una respuesta insuficiente a la sustitución con levotiroxina (T4), ya que selpercatinib puede inhibir la conversión de levotiroxina en triyodotironina (T3) y puede ser necesaria la suplementación con liotironina (ver sección 4.5).

Inductores potentes de CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 debido al riesgo de que disminuya la eficacia de selpercatinib (ver sección 4.5).

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento y por lo menos una semana después de la última dosis de selpercatinib. Los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por lo menos una semana después de la última dosis de selpercatinib (ver sección 4.6).

Fertilidad

En base a los resultados preclínicos de seguridad, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con Retsevmo (ver secciones 4.6 y 5.3). Tanto los hombres como las mujeres deben buscar asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

Hipersensibilidad

Se notificaron casos de hipersensibilidad en pacientes que recibieron selpercatinib con la mayoría de los episodios observados en pacientes con CPNM previamente tratados con inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 (ver sección 4.8). Los signos y síntomas de hipersensibilidad incluyeron fiebre,

erupción cutánea y artralgias o mialgias con disminución simultánea de las plaquetas o aumento de las aminotransferasas.

Suspender el tratamiento con selpercatinib si se produce hipersensibilidad y comenzar el tratamiento con esteroides. Según el grado de las reacciones de hipersensibilidad, selpercatinib puede requerir una modificación de la dosis (ver sección 4.2). Los esteroides se deben continuar hasta que el paciente alcance la dosis objetivo y luego ser retirados gradualmente. Suspender permanentemente selpercatinib en caso de hipersensibilidad recurrente.

Hemorragias

Se notificaron episodios hemorrágicos graves, incluso mortales, en pacientes que recibieron selpercatinib (ver sección 4.8).

Interrumpir permanentemente selpercatinib en los pacientes con hemorragias que pongan en peligro su vida o hemorragias graves recurrentes (ver sección 4.2).

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT en pacientes tratados con selpercatinib. Los factores de riesgo de SLT incluyen una carga tumoral elevada, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y acidificación de orina. Estos pacientes deben ser monitorizados estrechamente y tratados según esté clínicamente indicado, y se debe considerar la profilaxis adecuada, incluida la hidratación.

Epifisiólisis de la cabeza femoral en pacientes pediátricos

Se ha notificado epifisiólisis de la cabeza femoral en pacientes pediátricos (<18 años de edad) que reciben selpercatinib (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar síntomas indicativos de epifisiólisis de la cabeza femoral y tratados según sea médica y quirúrgicamente apropiado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de selpercatinib

Selpercatinib se metaboliza por el CYP3A4. Por lo tanto, los medicamentos que pueden influir en la actividad de la enzima CYP3A4 pueden alterar la farmacocinética de selpercatinib.

Selpercatinib es un sustrato de la glicoproteína-P (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) *in vitro*; sin embargo, estos transportadores no parecen limitar la absorción oral de selpercatinib, ya que su biodisponibilidad oral es del 73 % y su exposición se incrementó mínimamente por la administración conjunta de rifampicina, inhibidor de la P-gp (aumento de aproximadamente el 6,5 % y el 19 % en selpercatinib AUC₀₋₂₄ y C_{max}, respectivamente).

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de selpercatinib

La administración conjunta de una dosis única de selpercatinib de 160 mg con itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, aumentó la C_{max} y el AUC de selpercatinib en un 30 % y un 130 %, respectivamente, en comparación con selpercatinib administrado solo. Si hay que administrar junto con inhibidores potentes de la CYP3A y/o de la P-gp, entre ellos, pero no exclusivamente, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, posaconazol y nefazodona, se debe reducir la dosis de selpercatinib (ver sección 4.2).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de selpercatinib

La administración conjunta de rifampicina, un inductor potente de CYP3A4, dio lugar a una disminución de aproximadamente el 87 % y el 70 % en el AUC y la C_{max} de selpercatinib, respectivamente, en comparación con selpercatinib solo, por lo que se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4, incluidos, entre otros, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutin, rifampicina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Efectos de selpercatinib en la farmacocinética de otros medicamentos (aumento de la concentración plasmática)

Sustratos sensibles de CYP2C8

Selpercatinib aumentó la C_{\max} y el AUC de la repaglinida (un sustrato del CYP2C8) en aproximadamente un 91 % y 188 % respectivamente. Por lo tanto, debe evitarse la administración conjunta de sustratos sensibles de CYP2C8 (por ejemplo, odiaquina, cerivastatina, enzalutamida, paclitaxel, repaglinida, torasemida, sorafenib, rosiglitazona, buprenorfina, selexipag, dasabuvir y montelukast).

Sustratos sensibles de CYP3A4

Selpercatinib aumentó la C_{\max} y el AUC del midazolam (un sustrato del CYP3A4) en aproximadamente un 39 % y un 54 %, respectivamente. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante con sustratos sensibles de CYP3A4 (por ejemplo, alfentanil, avanafil, buspirona, conivaptán, darifenacina, darunavir, ebastina, lomitápida, lovastatina, midazolam, naloxegol, nisoldipina, saquinavir, simvastatina, tipranavir, triazolam, vardenafilo).

Administración junto con medicamentos que afectan el pH gástrico

Selpercatinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad disminuida a un pH más alto. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de selpercatinib cuando se administró junto con múltiples dosis diarias de ranitidina (antagonista de los receptores H_2) administradas dos horas después de la dosis de selpercatinib.

Administración junto con medicamentos que son inhibidores de la bomba de protones

La administración junto con múltiples dosis diarias de omeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) disminuyó el AUC_{0-INF} y la C_{\max} de selpercatinib cuando selpercatinib se administró en ayunas. La administración junto con múltiples dosis diarias de omeprazol no modificó significativamente el AUC_{0-INF} y la C_{\max} de selpercatinib cuando se administró Retsevm con alimentos.

Administración junto con medicamentos que son sustratos de transportadores

Selpercatinib inhibe el transportador renal de la proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas 1 (MATE1). Se pueden producir interacciones *in vivo* de selpercatinib con sustratos clínicamente relevantes de MATE1, como la creatinina (ver sección 5.2).

Selpercatinib es un inhibidor *in vitro* de la P-gp y el BCRP. *In vivo*, selpercatinib aumentó la C_{\max} y el AUC de dabigatrán, un sustrato de la P-gp, en un 43 % y 38 %, respectivamente. Por tanto, se debe tener precaución al tomar un sustrato sensible de la P-gp (por ejemplo, fexofenadina, etexilato de dabigatrán, colchicina, saxagliptina) y en particular aquellos con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina) (ver sección 5.2).

Medicamentos que pueden ser menos eficaces cuando se administran con selpercatinib

Selpercatinib podría inhibir la deiodinasa D2 y, por tanto, disminuir la conversión de levotiroxina (T4) en triyodotironina (T3). Por tanto, los pacientes podrían tener una respuesta insuficiente a la sustitución con levotiroxina y podría ser necesaria la suplementación con liotironina (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo muy eficaz durante el tratamiento y por lo menos una semana después de la última dosis de selpercatinib. Los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por lo menos una semana después de la última dosis de selpercatinib.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de selpercatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de Retsevmo durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos. Solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si selpercatinib se excreta en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. La lactancia materna se debe interrumpir durante el tratamiento con Retsevmo y durante al menos una semana después de la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de selpercatinib en la fertilidad. Según los resultados de estudios en animales, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con Retsevmo (ver sección 5.3). Tanto los hombres como las mujeres deben buscar asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Retsevmo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan cuidado al conducir o utilizar máquinas en caso de que experimenten fatiga o mareos durante el tratamiento con Retsevmo (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se resume la frecuencia integrada de reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas en pacientes tratados con selpercatinib en un estudio abierto, multicéntrico, de fase 1/2 de escalada de dosis (LIBRETTO-001) y en dos estudios comparativos, abiertos, multicéntricos y aleatorizados de fase 3 (LIBRETTO-431 y LIBRETTO-531). Las RAM graves más frecuentes ($\geq 1,0$ %) son neumonía (5,3 %), hemorragia (2,4 %), dolor abdominal (2,1 %), disminución del sodio en sangre (2,0 %), diarrea (1,5 %), hipersensibilidad (1,4 %), vómitos (1,3 %), aumento de la creatinina en sangre (1,3 %), pirexia (1,3 %), infecciones del tracto urinario (1,3 %), aumento de la ALT (1,0 %) y aumento de la AST (1,0 %).

La suspensión permanente de Retsevmo para el tratamiento de los acontecimientos adversos surgidos con el tratamiento, independientemente de su relación causal, se produjo en el 8,8 % de los pacientes. Las RAM más frecuentes que dieron lugar a la suspensión permanente (3 o más pacientes) fueron un aumento de la ALT (0,7 %), fatiga (0,5 %), un aumento de la AST (0,4 %) aumento de la bilirrubina en sangre (0,3 %), neumonía (0,3 %), trombocitopenia (0,3 %) hemorragia (0,3 %) e hipersensibilidad (0,3 %).

Tabla de reacciones adversas

La frecuencia y gravedad integradas de las RAM notificadas en los pacientes tratados con selpercatinib en el estudio LIBRETTO-001, LIBRETTO-431, y LIBRETTO-531 se muestran en la tabla 3.

Las RAM se categorizan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La mediana del tiempo de tratamiento con selpercatinib fue de 30,09 meses (estudio LIBRETTO-001), de 16,7 meses (estudio LIBRETTO-431) y de 14,9 meses (estudio LIBRETTO-531).

Tabla 3 Reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes que recibieron selpercatinib (N=1188)

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA | Término preferente de MedDRA | Frecuencia de cualquier grado | Frecuencia de grado ≥ 3 |
|--|--|-------------------------------|------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infecciones del tracto urinario ^a | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Neumonía ^b | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos del sistema inmune ^c | Hipersensibilidad ^d | Frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos endocrinos | Hipotiroidismo | Muy frecuentes | - |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | Disminución del apetito | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea ^e | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Mareo ^f | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| Trastornos cardíacos | Electrocardiograma QT prolongado ^g | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos vasculares | Hipertensión ^h | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | Hemorragia ⁱ | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis ^j | Frecuentes | Poco frecuentes |
| | Quilotórax | Frecuentes | Poco frecuentes |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea ^k | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Sequedad de boca ^l | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| | Dolor abdominal ^m | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Estreñimiento | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| | Náuseas | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Vómitos ⁿ | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Estomatitis ^o | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| | Ascitis quílosa ^p | Frecuentes | Poco frecuentes |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción ^q | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Epifisiólisis de la cabeza femoral ^r | Frecuentes | Frecuentes |

| | | | |
|---|---|----------------|-----------------|
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Disfunción eréctil ^a | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Edema ^t | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Fatiga ^u | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Pirexia | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| Exploraciones complementarias ^v | AST elevada | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | ALT elevada | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | Calcio disminuido | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Recuento de linfocitos disminuido | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | Recuento de glóbulos blancos disminuido | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Albúmina disminuida | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Creatinina elevada | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Sodio disminuido | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | Fosfatasa alcalina elevada | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Plaquetas disminuidas | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Bilirrubina total elevada | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Recuento de neutrófilos disminuido | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Hemoglobina disminuida | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Magnesio disminuido | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Potasio disminuido | Muy frecuentes | Frecuentes |

- ^a Infecciones del tracto urinario incluyen infección del tracto urinario, cistitis, urosepsis, infección del tracto urinario por *escherichia*, pielonefritis por *escherichia*, infección renal, presencia de nitrito en la orina, pielonefritis, uretritis, infección del tracto urinario bacteriana e infección urogenital fúngica.
- ^b Neumonía incluye neumonía, infección pulmonar, neumonía por aspiración, empiema, consolidación pulmonar, infección pleural, neumonía bacteriana, neumonía estafilocócica, neumonía atípica, absceso pulmonar, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía neumocócica, neumonía sincitial respiratoria viral, derrame pleural infeccioso y neumonía viral.
- ^c Las reacciones de hipersensibilidad se caracterizaron por una erupción maculopapular precedida a menudo de fiebre con artralgias/mialgias asociadas, durante el primer ciclo de tratamiento del paciente (generalmente entre los días 7 y 21).
- ^d Hipersensibilidad incluye hipersensibilidad a medicamentos e hipersensibilidad.
- ^e Cefalea incluye cefalea, cefalea sinusal y cefalea tensional.
- ^f Mareo incluye mareo, vértigo, presíncope y mareo postural.
- ^g Electrocardiograma QT prolongado incluye electrocardiograma QT prolongado y electrocardiograma con intervalo QT anormal.
- ^h Hipertensión incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.
- ⁱ Hemorragia incluye epistaxis, hemoptisis, contusión, hematuria, hemorragia rectal, hemorragia vaginal, hemorragia cerebral, hematoma traumático, presencia de sangre en la orina, hemorragia conjuntival, equimosis, sangrado gingival, hematoquecia, petequias, ampolla hemática, hematoma espontáneo, hematoma de la pared abdominal, hemorragia anal, angina bullosa hemorrágica, coagulación intravascular diseminada, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal, hemorragia subcutánea, hemorragia hemorroidal, hematoma hepático, hemorragia intraabdominal, hemorragia bucal, hemorragia esofágica, hematoma pélvico, hematoma periorbitario, hemorragia periorbitaria, hemorragia faríngea, contusión pulmonar, púrpura, hematoma retroperitoneal, hemorragia cutánea, hemorragia subaracnoidea, divertículo intestinal hemorrágico, hematoma ocular, hematemesis, hemorragia, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia hepática, hemorragia laríngea, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, menorragia, sangre oculta positiva, hemorragia postintervención, hemorragia postmenopáusica, hemorragia retiniana, hemorragia escleral, hemorragia subdural, hemotórax traumático, hemorragia tumoral, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia uterina, hematoma del sitio de punción del vaso, hemartrosis y hematoma.
- ^j Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, neumonitis por radiación, enfermedad pulmonar restrictiva, síndrome de dificultad respiratoria aguda, alveolitis, bronquiolititis, histiocitosis de células de Langerhans, lesión pulmonar por radiación, enfermedad pulmonar quística, infiltración pulmonar y opacidad pulmonar.

- ^k Diarrea incluye diarrea, incontinencia anal, urgencia defecatoria, movimientos intestinales frecuentes e hipermotilidad gastrointestinal.
- ^l Sequedad de boca incluye sequedad de boca y sequedad de las mucosas.
- ^m Dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor gastrointestinal.
- ⁿ Vómitos incluye vómitos, arcadas y regurgitación.
- ^o Estomatitis incluye estomatitis, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa y ampollas en la mucosa oral.
- ^p Ascitis quillosa incluye *chylous ascites* y *ascites chylous* (términos *MedDRA LLTs* en inglés).
- ^q Erupción incluye sarpullido, sarpullido maculopapular, dermatitis, exfoliación cutánea, sarpullido macular, sarpullido eritematoso, urticaria, dermatitis alérgica, sarpullido exfoliativo, sarpullido papular, sarpullido morbiliforme, sarpullido pruriginoso, sarpullido vesicular, exantema en alas de mariposa, sarpullido folicular, sarpullido generalizado, sarpullido pustuloso y reacción cutánea.
- ^r Se ha observado con frecuencia (6,4 %) epifisiólisis de la cabeza femoral en pacientes pediátricos (<18 años) tratados con selpercatinib (n=47).
- ^s Se ha observado disfunción eréctil muy frecuentemente (12,4 %) en pacientes varones tratados con selpercatinib en los ensayos clínicos (n=986).
- ^t Edema incluye edema periférico, edema facial, edema periorbitario, hinchazón facial, edema localizado, hinchazón periférica, edema generalizado, edema de párpados, hinchazón ocular, linfodema, edema genital, hinchazón escrotal, angioedema, edema ocular, edema, edema escrotal, edema cutáneo, hinchazón, edema orbitario, hinchazón testicular, hinchazón vulvovaginal, hinchazón orbitaria, edema del pene, hinchazón periorbitaria e hinchazón de párpados.
- ^u Fatiga incluye fatiga, astenia y malestar general.
- ^v Basado en pruebas de laboratorio. El porcentaje se calcula en función del número de pacientes con evaluación basal y al menos una evaluación posbasal como denominador.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en pacientes que reciben selpercatinib

Elevaciones de las aminotransferasas (AST/ALT aumentadas)

Según los hallazgos de laboratorio, se notificaron elevaciones de ALT y AST en un 59,4 % y un 61 % de los pacientes, respectivamente. Las elevaciones de ALT o AST de grado 3 o 4 fueron notificadas en el 14,1 % y el 9,5 % de los pacientes respectivamente.

La mediana del tiempo hasta la aparición del primer aumento de AST fue de 4,7 semanas (rango: 0,7; 227,9) y del primer aumento de ALT de 4,4 semanas (rango: 0,9; 186,1) en LIBRETTO-001, fue de 5,1 semanas (rango: 0,7; 88,1) para el aumento de AST, 5,1 semanas (rango: 0,7; 110,9) para el aumento de ALT en LIBRETTO-431; y fue de 6,1 semanas (rango: 0,1; 85,1) para el aumento de AST, 6,1 semanas (rango: 0,1; 85,1) para el aumento de ALT en LIBRETTO-531.

Se recomienda la modificación de la dosis en los pacientes que desarrollan un aumento de ALT o AST de grado 3 o 4 (ver sección 4.2).

Prolongación del intervalo QT

En los 837 pacientes del estudio LIBRETTO-001 a los que se les realizó un ECG, la revisión de los datos mostró que el 8,1 % de los pacientes tenía un valor máximo de QTcF de >500 ms respecto a la situación inicial, y el 21,6 % de los pacientes tenían un aumento máximo de >60 ms en los intervalos de QTcF respecto a la situación inicial. En los 156 pacientes del LIBRETTO-431 a los que se les realizó un ECG, el 5,1 % de los pacientes tenía un valor máximo de QTcF de >500 ms respecto a la situación inicial, y el 16,7 % de los pacientes tenían un aumento máximo de >60 ms en los intervalos de QTcF respecto a la situación inicial. En los 191 pacientes del LIBRETTO-531 a los que se les realizó un ECG, el 3,7 % de los pacientes tenía un valor máximo de QTcF de >500 ms respecto a la situación inicial y el 17,8 % de los pacientes tenía un aumento máximo de >60 ms en los intervalos de QTcF respecto a la situación inicial.

En los estudios LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 y LIBRETTO-531, no se notificaron casos de *Torsade de pointes*, eventos de grado ≥ 3 o arritmias clínicamente significativas emergentes del tratamiento, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o aleteo ventricular. Se notificaron eventos mortales de muerte súbita y paro cardíaco en pacientes con antecedentes cardíacos significativos. En todos los estudios, dos pacientes (0,2 %) interrumpieron el tratamiento con selpercatinib debido a la prolongación del QT. Retsevm puede requerir la interrupción o modificación de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Hipertensión

En los 837 pacientes a los que se les midió la presión arterial en el estudio LIBRETTO-001, la mediana de incremento máximo de la presión sistólica respecto al valor inicial fue de 32 mm Hg (rango: -15, +100). Los resultados de la presión arterial diastólica fueron similares, pero los aumentos fueron de menor magnitud. En LIBRETTO-001, solo el 10,3 % de los pacientes conservaron su grado inicial durante el tratamiento, el 40,7 % tuvo un aumento de 1 grado, el 38,5 % de 2 grados y el 9,8 % de 3 grados. Se notificaron casos de hipertensión como acontecimiento adverso emergente del tratamiento en el 44,8 % de los pacientes con antecedentes de hipertensión (28,2 % con grado 3, 4) y en el 41,7 % de los pacientes sin antecedentes de hipertensión (14,1 % con grado 3, 4).

En los 154 pacientes tratados con selpercatinib a los que se les midió la presión arterial en LIBRETTO-431, el 23,4 % de los pacientes tratados con selpercatinib conservaron su grado inicial durante el tratamiento, el 49,4 % tuvo un aumento de 1 grado, el 22,7 % tuvo un aumento de 2 grados y el 3,3 % tuvo un aumento de 3 grados.

En los 192 pacientes tratados con selpercatinib a los que se les midió la presión arterial en LIBRETTO-531, el 20,8 % de los pacientes tratados con selpercatinib conservaron su grado inicial durante el tratamiento, el 43,8 % tuvo un aumento de 1 grado, el 27,6 % tuvo un aumento de 2 grados y el 6,8 % tuvo un aumento de 3 grados.

En conjunto, un total de 19,8 % de los pacientes en LIBRETTO-001, 20,3 % de los pacientes en LIBRETTO-431, y 19,2 % de los pacientes en LIBRETTO-531, desarrollaron hipertensión de grado 3 (definida como presión arterial sistólica máxima superior a 160 mm Hg) emergente del tratamiento. Se notificó hipertensión de grado 4 emergente del tratamiento en el 0,1 % de los pacientes en LIBRETTO-001, y no hubo ninguna notificación en LIBRETTO-431 ni LIBRETTO-531.

Dos pacientes (0,2 %) suspendieron su tratamiento permanentemente debido a la hipertensión en LIBRETTO-001 y ninguno en LIBRETTO-431 ni LIBRETTO-531. Se recomienda la modificación de la dosis en los pacientes que desarrollan hipertensión (ver sección 4.2). Se debe suspender el tratamiento con selpercatinib de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar con el tratamiento antihipertensivo (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad

Los signos y síntomas de hipersensibilidad incluían fiebre, erupción y artralgias o mialgias con disminución simultánea de plaquetas o elevación de aminotransferasas.

En el estudio LIBRETTO 001, el 24,0 % (201/837) de los pacientes tratados con selpercatinib habían recibido previamente inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1. En un total de 5,7 % (48/837) de los pacientes que recibieron selpercatinib se produjo hipersensibilidad, incluida hipersensibilidad de grado 3 en 1,9 % (16/837) de los pacientes.

De los 48 pacientes con hipersensibilidad en LIBRETTO-001, el 54,2 % (26/48) tenían CPNM y habían recibido previamente inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1.

La hipersensibilidad de grado 3 se produjo en el 3,5 % (7/201) de los pacientes tratados previamente con inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 en LIBRETTO-001.

En LIBRETTO-001, la mediana del tiempo de inicio fue de 1,9 semanas (rango: 0,7 a 203,9 semanas): 1,7 semanas en pacientes con inmunoterapia previa anti-PD-1/PD-L1 y 4,4 semanas en pacientes que no habían sido tratados con inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1.

En el estudio LIBRETTO-431 se reclutaron pacientes con CPNM avanzado o metastásico. En un total de 1,9 % (3/158) de los pacientes que recibieron selpercatinib se produjo hipersensibilidad, incluida hipersensibilidad de grado 3 en el 0,6 % (1/158) de los pacientes. En un análisis integrado de pacientes con CPNM que recibieron selpercatinib y que fueron tratados previamente con terapia anti-PD-1/PD-L1 en los estudios LIBRETTO-001 y LIBRETTO-431 (N=205), se produjo hipersensibilidad en el 16,6 % de los pacientes, incluida hipersensibilidad \geq grado 3 en el 5,9 % de los pacientes.

En el estudio LIBRETTO-531 se reclutaron pacientes con CMT avanzado o metastásico. En un paciente (0,5 % [1/193]) que recibió selpercatinib se produjo hipersensibilidad. Este único paciente experimentó hipersensibilidad de grado 3.

Retsevm puede requerir la interrupción o modificación de la dosis (ver sección 4.2).

Hemorragias

En el 2,5 % de los pacientes tratados con selpercatinib en los estudios LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 y LIBRETTO-531, se produjeron episodios hemorrágicos de grado ≥ 3 . En LIBRETTO-001, se

incluyen 4 pacientes (0,5 %) con episodios hemorrágicos mortales, dos casos de hemorragia cerebral, un caso de hemorragia en el lugar de la traqueostomía y otro caso de hemoptisis. No se reportaron episodios hemorrágicos mortales en pacientes tratados con selpercatinib en LIBRETTO-431 ni LIBRETTO-531. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 34,1 semanas (rango: 0,1 a 234,6 semanas) en LIBRETTO-001, de 16,8 semanas (rango: 1,1 a 94,1 semanas) en LIBRETTO-431, y de 10,7 semanas (rango: 1,0 a 124,1 semanas) en LIBRETTO-531.

El tratamiento con selpercatinib se debe suspender de forma permanente en los pacientes con hemorragia potencialmente mortal o hemorragia grave recurrente (ver sección 4.2).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Población pediátrica

Hubo 3 pacientes <18 años de edad (rango: 15 años-17 años) con CMT con mutación del gen RET en LIBRETTO-001. Hubo 8 pacientes < 18 años de edad (rango: 12 años-17 años) con cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva en LIBRETTO-121. Hubo 1 paciente de 12 años de edad con CMT con mutación del gen RET en LIBRETTO-531. Se han notificado casos de epifisiólisis de la cabeza femoral en pacientes < 18 años de edad tratados con selpercatinib (ver sección 4.4). No se han identificado otros hallazgos de seguridad únicos en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

En el estudio LIBRETTO-001, el 24,7 % de los pacientes que recibieron selpercatinib, tenían una edad entre ≥65 años y 74 años, el 8,6 % entre 75 años y 84 años y el 1,0 % ≥85 años. En el estudio LIBRETTO-431, el 26,6 % de los pacientes que recibieron selpercatinib, tenían una edad entre ≥65 años y 74 años, el 9,5 % entre 75 años y 84 años y el 1,3 % ≥85 años. En el estudio LIBRETTO-531, el 20,2 % de los pacientes que recibieron selpercatinib tenían una edad entre ≥65 años y 74 años, el 5,2 % entre 75 años y 84 años y ninguno ≥85 años de edad. La frecuencia de acontecimientos adversos graves reportados fue mayor en los pacientes entre ≥65 años y 74 años (58,0 %), 75 años y 84 años (62,5 %), y ≥ 85 años (100,0 %), que en los pacientes <65 años (46,7 %) en el LIBRETTO-001 y, entre ≥65 años y 74 años (38,1 %), 75 años y 84 años (46,7 %), ≥85 años (50,0 %), que en los pacientes <65 años de edad (31,3 %) en el LIBRETTO-431. En LIBRETTO-531 la frecuencia de acontecimientos adversos graves reportados fue mayor en los pacientes entre 75 y 84 años (50 %) que en los pacientes <65 años (20,8 %) y de entre 65 y 74 años (17,9 %).

En el estudio LIBRETTO-001, la frecuencia de acontecimientos adversos que condujo a la suspensión del tratamiento con selpercatinib fue mayor en los pacientes entre 65 años y 74 años (10,1 %), 75 años y 84 años (19,4 %) y ≥85 años (37,5 %), que en los pacientes <65 años (7,6 %). En el estudio LIBRETTO-431, la frecuencia de acontecimientos adversos que condujo a la suspensión del tratamiento con selpercatinib fue mayor en los pacientes entre 65 años y 74 años (14,3 %), 75 años y 84 años (20,0 %) que en los pacientes <65 años de edad (7,1 %). Ningún paciente ≥85 años de edad suspendió el tratamiento con selpercatinib a causa de acontecimientos adversos. En LIBRETTO-531, la frecuencia de acontecimientos adversos que condujo a la suspensión del tratamiento con selpercatinib fue mayor en los pacientes entre 75 años y 84 años (10 %), y ≥65 años y 74 años (7,7 %) que en los pacientes <65 años de edad (3,5 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han establecido los síntomas de sobredosis. En caso de que se sospeche de una sobredosis, se deben proporcionar medidas de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EX22

Mecanismo de acción

Selpercatinib es un inhibidor del receptor tirosina quinasa RET (reordenamiento durante la transfección). Selpercatinib inhibe la forma nativa de RET y múltiples isoformas del gen RET mutadas, así como a VEGFR1 y a VEGFR3 con valores de IC₅₀ que van de 0,92 nM a 67,8 nM. En otros ensayos enzimáticos, selpercatinib también inhibió a FGFR 1, 2 y 3 en concentraciones más altas que aún fueron clínicamente alcanzables. En un ensayo de afinidad a la concentración de 1 µM de selpercatinib, se observó una actividad de unión antagonista significativa (>50 %) para el transportador 5-HT (serotonina) (70,2 % antagonista) y el adrenorreceptor α_{2C} (51,7 % de antagonista). La concentración de 1 µM es aproximadamente 7 veces mayor que la máxima concentración plasmática libre a la dosis eficaz de selpercatinib.

Ciertas mutaciones puntuales en el gen RET o los reordenamientos cromosómicos que implican fusiones de RET con varios genes acompañantes pueden dar lugar a proteínas de fusión quiméricas de RET activadas que pueden actuar como impulsores oncogénicos al promover la proliferación celular de las líneas celulares tumorales. En modelos tumorales *in vitro* e *in vivo*, selpercatinib demostró actividad antitumoral en células que albergaban activación constitutiva de la proteína RET resultante de fusiones y mutaciones de genes, entre ellas la RET CCDC6, la RET KIF5B, la RET V804M y la RET M918T. Además, selpercatinib mostró actividad antitumoral en ratones implantados intracranialmente con xenoinjertos de pacientes con tumor con fusión del gen RET positiva.

Propiedades farmacodinámicas

Electrofisiología cardíaca

En un estudio exhaustivo del QT con control positivo en 32 sujetos sanos, no se detectó ningún cambio importante en el intervalo QTcF (es decir, >20 ms) a concentraciones de selpercatinib similares a las observadas con un esquema de dosis terapéutica. Un análisis de exposición-respuesta indicó que las concentraciones supraterapéuticas, podrían conducir a un aumento del QTc >20 ms. En pacientes que recibieron selpercatinib, se ha notificado prolongación del intervalo QT. Por tanto, puede ser necesario interrumpir o modificar la dosis en los pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia de Retsevmo se evaluó en pacientes adultos con CPNM avanzado con fusión del gen RET positiva, cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET positiva, otros tumores sólidos con fusión del gen RET positiva, y en pacientes adultos y adolescentes con CMT con mutación del gen RET que participaron en un estudio clínico de fase 1/2, multicéntrico, abierto y de un solo grupo: Estudio LIBRETTO 001. La eficacia de Retsevmo en CPNM con fusión del gen RET positiva fue confirmada en el estudio Libretto-431 de fase 3 (ver sección CPNM con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo). La eficacia de Retsevmo en CMT con mutación del gen RET fue confirmada en el estudio de fase 3 LIBRETTO-531 (ver sección Cáncer medular de tiroides (CMT) con mutación del gen RET sin tratamiento previo con vandetanib y cabozantinib).

El estudio LIBRETTO-001 incluyó dos partes: fase 1 (escalado de la dosis) y fase 2 (expansión de la dosis). El objetivo principal de la parte del estudio fase 1 fue determinar la dosis de selpercatinib recomendada para la fase 2. El objetivo primario de la fase 2 fue evaluar la actividad antitumoral de selpercatinib mediante la determinación de la tasa de respuesta objetiva (*objective response rate*, ORR por sus siglas en inglés), según lo evaluado por el comité de revisión independiente. Se reclutaron pacientes con enfermedad medible o no medible determinada por RECIST 1.1, con evidencia de una alteración del gen RET en el tumor. Los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) fueron elegibles si se encontraban estables, mientras que los pacientes sintomáticos con un tumor

primario en el SNC, metástasis, carcinomatosis leptomeningea o compresión de la médula espinal fueron excluidos. Se excluyeron los pacientes con dependencia oncogénica primaria conocida que no fuese RET, enfermedad cardiovascular activa clínicamente significativa o antecedentes de infarto de miocardio e intervalo QTcF >470 ms.

Los pacientes de la parte fase 2 del estudio recibieron Retsevmo 160 mg por vía oral dos veces al día hasta desarrollar toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. La identificación de una alteración del gen RET se determinó prospectivamente en laboratorios locales mediante secuenciación masiva (*next generation sequencing*, NGS por sus siglas en inglés), reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR por sus siglas en inglés) o hibridación fluorescente *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH por sus siglas en inglés). La medida de la variable primaria de eficacia fue la ORR conforme a RECIST v1.1, determinada por un comité de revisión independiente ciego (*independent review committee*, IRC por sus siglas en inglés). Las variables secundarias de eficacia incluían la duración de la respuesta (*duration of response*, DOR por sus siglas en inglés), la supervivencia libre de progresión (*progression-free survival*, PFS, por sus siglas en inglés) y la supervivencia global (*overall survival*, OS, por sus siglas en inglés).

CPNM con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo

LIBRETTO-431

La eficacia de Retsevmo en el CPNM con fusión del gen RET positiva fue confirmada en LIBRETTO-431, un estudio comparativo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y abierto, que comparó selpercatinib con el tratamiento basado en platino y pemetrexed con o sin pembrolizumab en pacientes con CPNM avanzado o metastásico con fusión de RET positiva. Los pacientes adultos con CPNM confirmado histológicamente, irresecable, localmente avanzado o metastásico sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica fueron elegibles. También fueron elegibles los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante o neoadyuvante si la última dosis de tratamiento sistémico se completó al menos 6 meses antes de la aleatorización. Los pacientes recibieron 160 mg de selpercatinib dos veces al día (dosis inicial) o terapia con platino y pemetrexed con o sin pembrolizumab. Los pacientes fueron estratificados según la región geográfica (Asia oriental vs. otros lugares), el estado con respecto a las metástasis cerebrales evaluadas por el investigador al inicio del estudio (ausente o desconocido frente a presentes) y si el investigador tenía la intención (antes de la aleatorización) de tratar al paciente con o sin pembrolizumab. La medida de la variable primaria de eficacia fue la PFS según RECIST 1.1 por revisión central independiente enmascarada (*blinded independent central review*, BICR por sus siglas en inglés). Las variables secundarias de eficacia incluían la OS, la ORR/DOR/tasa de control de la enfermedad (*disease control rate*, DCR por sus siglas en inglés) por el BICR, la ORR/DOR intracraneal por el BICR y el tiempo transcurrido hasta el deterioro de los síntomas pulmonares por el Cuestionario de evaluación de los síntomas (*Symptom Assessment Questionnaire*, SAQ por sus siglas en inglés) de CPNM.

De los 261 pacientes reclutados y aleatorizados en la población del estudio LIBRETTO-431 con intención de tratar (*intention to treat*, ITT por sus siglas en inglés), 212 se estratificaron en función de si el investigador tenía la intención de que el paciente recibiera pembrolizumab (antes de la aleatorización), para formar la población ITT-pembrolizumab. En la población ITT-pembrolizumab, 129 pacientes recibieron selpercatinib y 83 recibieron quimioterapia con pemetrexed basada en platino y pembrolizumab. La mediana de edad de los pacientes de la población ITT-pembrolizumab fue de 61,5 años (rango de 31 a 84 años). El 53,3 % de los pacientes eran mujeres. El 41,3 % de los pacientes eran blancos, el 56,3 % eran asiáticos y el 1 % eran negros. El 67,9 % nunca había fumado. En la población ITT-pembrolizumab, el 93 % tenía enfermedad metastásica y el 20,3 % de los pacientes tenían metástasis en el SNC al inicio del estudio. El estado funcional ECOG fue de 0-1 (96,7 %) o 2 (3,3 %). El gen de fusión más común fue KIF5B (44,8 %), seguido de CCDC6 (9,9 %). El estudio cumplió con su objetivo primario de mejorar la PFS tanto en la población ITT-pembrolizumab como en la población ITT. Los resultados primarios de eficacia para la población ITT-pembrolizumab en pacientes con CPNM con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo se resumen en la tabla 4 y figura 1.

Tabla 4 LIBRETTO-431: Resumen de los datos de eficacia (evaluación BICR, población ITT-pembrolizumab)

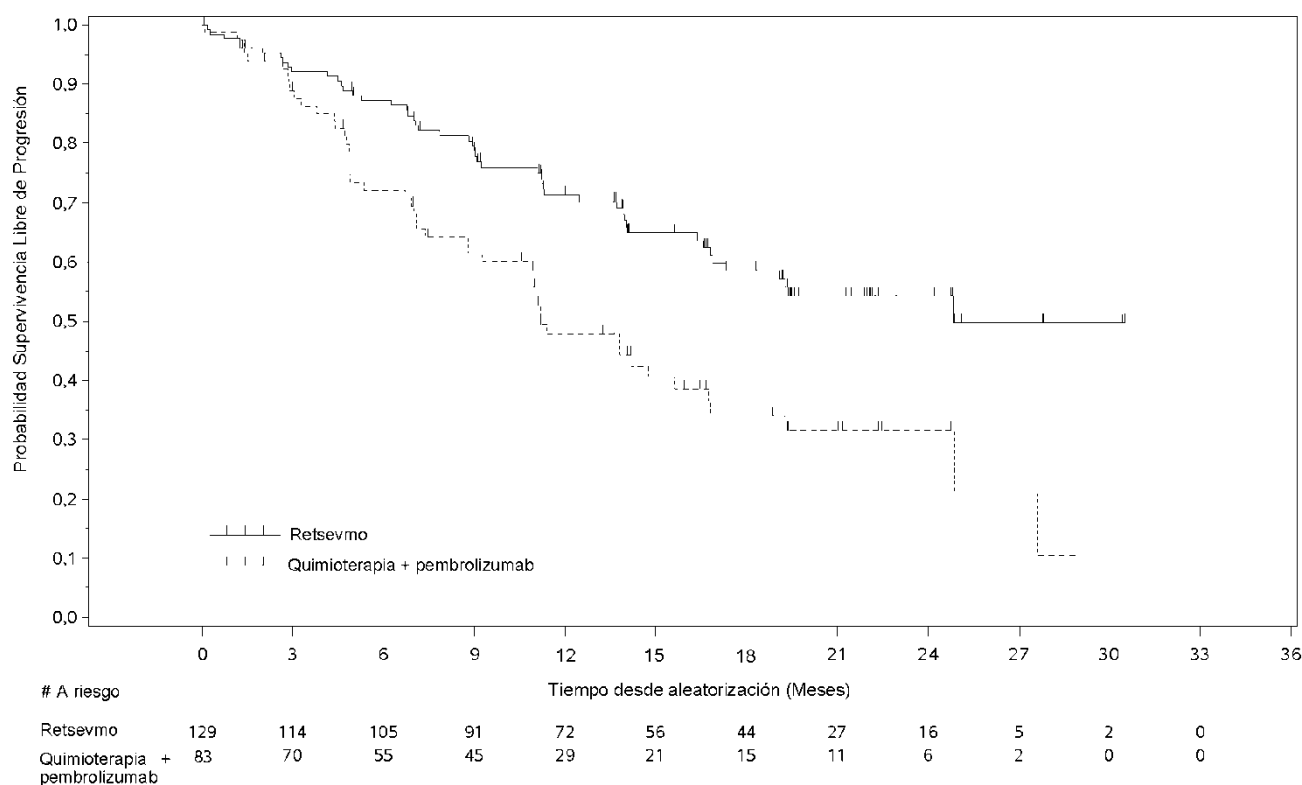
| | Selpercatinib | Control (quimioterapia con pemetrexed basada en platino con pembrolizumab) |
|---|----------------------|--|
| Supervivencia libre de progresión | N = 129 | N = 83 |
| Mediana [meses] (IC 95 %) | 24,84 (16,89; NE) | 11,17 (8,77; 16,76) |
| Hazard ratio (IC 95 %) | 0,465 (0,309; 0,699) | |
| Valor p del rango logarítmico estratificado | 0,0002 | |
| Tasa de PFS 24 meses (%) (IC 95 %) | 54,2 (43,6; 63,6) | 31,6 (20,1; 43,7) |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | | |
| % (IC 95 %) | 83,7 (76,2; 89,6) | 65,1 (53,8; 75,2) |
| n respuesta completa (%) | 9 (7,0) | 5 (6,0) |
| n respuesta parcial (%) | 99 (76,7) | 49 (59,0) |
| Duración de la respuesta* | | |
| Mediana [meses] (IC 95 %) | 24,18 (17,94; NE) | 11,47 (9,66; 23,26) |
| Tasa (%) de pacientes con duración de la respuesta | | |
| 24 meses (IC 95 %) | 59,6 (47,5; 69,8) | 22,8 (6,3; 45,5) |

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no estimable, RP = respuesta parcial

*La mediana de duración del seguimiento fue de 17,97 meses (percentil 25°, 75°: 12,32; 21,03) en el grupo de selpercatinib y 14,55 meses (percentil 25°, 75°: 9,69; 20,73) en el grupo control.

Fecha de corte de los datos: 1 de mayo 2023

Figura 1. LIBRETTO-431: gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (evaluación BICR, población ITT-pembrolizumab)



Fecha de corte de los datos: 1 de mayo 2023

La SG no era madura en el momento del análisis primario de PFS. En un análisis intermedio descriptivo actualizado de la SG (43 % de los eventos de SG preespecificados necesarios para el análisis final, con fecha de corte de los datos 1 de mayo de 2024), en la población ITT, se observaron 75 eventos en los dos grupos y el hazard ratio (HR) fue de 1,259 [IC del 95 %: 0,777; 2,040]; $p=0,3496$). A los 30 meses, la supervivencia global estimada fue del 71 % (IC del 95 %: 63; 78) y del 76 % (IC del 95 %: 66; 84) en el grupo de selpercatinib y en el grupo control, respectivamente. La SG se puede ver afectada por el desequilibrio en los tratamientos posteriores a la progresión. De los 68 pacientes del grupo control que presentaron progresión de la enfermedad, 50 pacientes (74 %) recibieron selpercatinib en el momento de la progresión. De los 71 pacientes del grupo de selpercatinib que presentaron progresión de la enfermedad, 16 (23 %) recibieron quimioterapia y/o tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario, y 44 (62 %) continuaron recibiendo selpercatinib.

En la población ITT-pembrolizumab, selpercatinib retrasó significativamente el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas de CPNM notificados por el paciente, medido por la puntuación total del CPNM-SAQ (aumento de 2 puntos \geq en comparación con el grupo control (HR: 0,34 [IC 95 %: 0,20; 0,55]; no se alcanzó la mediana de tiempo para el grupo de selpercatinib frente a 1,9 meses [IC 95 %: 0,7; 6,6]) para el grupo control. Además, selpercatinib retrasó significativamente el tiempo hasta la confirmación del deterioro de la función física y mantuvo la calidad de vida general a lo largo del tiempo.

LIBRETTO-001

De los 362 pacientes con CPNM con fusión del gen RET positiva que participaron en LIBRETTO - 001, 69 no habían recibido tratamiento previo. La mediana de edad fue de 63 años (rango 23 años a 92 años). El 62,3 % de los pacientes eran mujeres. El 69,6 % de los pacientes eran blancos, el 18,8 % eran asiáticos, el 5,8 % eran negros y el 69,6 % nunca habían fumado. La mayoría de los pacientes (98,6 %) tenían enfermedad metastásica en el momento del reclutamiento y el 23,2 % tenían metástasis en el SNC al inicio, según la evaluación del investigador. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (94,2 %) o 2 (5,8 %). El gen de fusión más común fue KIF5B (69,6 %), seguido de CCDC6 (14,5 %) y después NCOA4 (1,4 %). Los resultados de eficacia para pacientes con CPNM con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo se resumen en la tabla 5.

Tabla 5 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

| | Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC |
|---|---|
| N | 69 |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | |
| % (IC 95 %) | 82,6 (71,6; 90,7) |
| n respuesta completa (%) | 5 (7,2) |
| n respuesta parcial (%) | 52 (75,4) |
| Duración de la respuesta (meses)* | |
| Mediana (IC 95 %) | 20,23 (15,4; 29,5) |
| Tasa (%) de pacientes con duración de la respuesta | |
| ≥ 6 meses (IC 95 %) | 87,5 (75,5; 93,8) |
| ≥ 12 meses (IC 95 %) | 66,7 (52,4; 77,6) |

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial

*La mediana de duración del seguimiento fue de 37,09 meses (percentil 25º, 75º: 24,0; 45,1)

Fecha de corte de los datos: 13 de enero 2023

CPNM con fusión del gen RET positiva previamente tratado

Un total de 247 pacientes habían recibido quimioterapia previa basada en platino en el estudio LIBRETTO-001. La mediana de edad fue de 61 años (rango 23 años a 81 años). El 56,7 % de los pacientes eran mujeres. El 43,7 % de los pacientes eran blancos, el 47,8 % eran asiáticos, el 4,9 % eran negros y el 66,8 % nunca habían fumado. La mayoría de los pacientes (98,8 %) tenían enfermedad metastásica en el momento del reclutamiento y el 31,2 % tenían metástasis en el SNC al inicio, según la evaluación del investigador. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (97,1 %) o 2

(2,8 %). El gen de fusión más común fue KIF5B (61,9 %), seguido de CCDC6 (21,5 %) y después NCOA4 (2,0 %). La mediana del número de terapias sistémicas previas fue de 2 (rango 1-15) y el 43,3 % (n = 107/247) recibió 3 o más tratamientos sistémicos previos; los tratamientos previos incluyeron terapia anti PD1/PD-L1 (58,3 %), inhibidor multi quinasa (*multi-kinase inhibitor*, MKI por sus siglas en inglés) (31,6 %) y taxanos (41,3 %); el 39,3 % tuvo otro tratamiento sistémico. Los resultados de eficacia para pacientes con CPNM con fusión del gen RET positiva previamente tratado se resumen en la tabla 6.

Tabla 6 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

| | Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC |
|---|---|
| N | 247 |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | |
| % (IC 95 %) | 61,5 (55,2; 67,6) |
| n respuesta completa (%) | 20 (8,1) |
| n respuesta parcial (%) | 132 (53,4) |
| Duración de la respuesta (meses)* | |
| Mediana (IC 95 %) | 31,6 (20,4; 42,3) |
| Tasa (%) de pacientes con duración de la respuesta | |
| ≥ 6 meses (IC 95 %) | 87,0 (80,4; 91,5) |
| ≥ 12 meses (IC 95 %) | 73,0 (65,0; 79,5) |

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial

*La mediana de duración del seguimiento fue de 39,52 meses (percentil 25º, 75º: 24,6; 45,0)

Fecha de corte de los datos: 13 de enero 2023

Respuestas en SNC en pacientes con CPNM con fusión del gen RET positiva

En el estudio LIBRETTO-431, la ORR del SNC evaluada por el BICR fue del 82,4 % (14/17; IC 95 %: 56,6; 96,2) en los 17 pacientes tratados con selpercatinib con metástasis cerebrales medibles al inicio del estudio, frente al 58,3 % (7/12; IC 95 %: 27,7 a 84,4) en los 12 pacientes del grupo control de la población ITT-pembrolizumab. Se observó RC en 6/17 (35,3 %) de los pacientes del grupo de selpercatinib frente a 2/12 (16,7 %) pacientes del grupo control. Con una mediana de tiempo de seguimiento para la DOR de 9,92 meses (IC 95 %: 7,66; 18,10) en el grupo de selpercatinib y de 12,68 meses (IC 95 %: 2,79; NE) en el grupo control, la mediana de DOR no fue alcanzada para selpercatinib (IC 95 %: 7,62; NE) en comparación con 13,4 meses (IC 95 %: 3,45; NE) para el control. En 192 pacientes con escáner intracraneal inicial disponible, el hazard ratio específico del tiempo transcurrido hasta la progresión en SNC, evaluado por el BICR, fue de 0,28; IC 95 %: 0,12; 0,68 (HR de 0,17; IC 95 %: 0,04; 0,69 para 150 pacientes sin metástasis intracraneales al inicio y HR de 0,61; IC 95 %: 0,19, 1,92 para 42 pacientes con metástasis intracraneales al inicio). 8 pacientes (6,7 %) en el grupo de selpercatinib tuvieron un primer episodio de progresión en SNC en comparación con 13 pacientes (18,1 %) en el grupo control.

La ORR del SNC evaluada por el IRC fue del 84,6 % (22/26; IC 95 %: 65,1; 95,6) en 26 pacientes con enfermedad medible en el estudio LIBRETTO-001. Se observó RC en 7 pacientes (26,9 %) y RP en 15 pacientes (57,5 %). La mediana de DOR del SNC fue de 9,36 meses (IC 95 %: 7,4; 15,3).

Cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo

De los pacientes con cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva que no habían recibido terapia sistémica distinta del yodo radiactivo, e incluidos en el LIBRETO 001, 24 pacientes tuvieron la oportunidad de ser evaluados durante al menos 6 meses y fueron considerados elegibles para la evaluación de la eficacia. La mediana de edad fue de 60,5 años (rango de 20 a 84 años). El 58,3 % de los pacientes eran varones. El 75 % de los pacientes eran blancos. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (95,8 %) o 2 (4,2 %). El 100 % de los pacientes tenían antecedentes de enfermedad metastásica. 22 de los 24 pacientes (91,7 %) recibieron yodo radiactivo previo a la inclusión y por tanto fueron considerados refractarios al yodo radiactivo. Las diferentes histologías representadas en los 24 pacientes incluyeron: papilar (n=23) y pobremente diferenciada (n=1). El gen

de fusión más común fue el CCDC6 (62,5 %), seguido por el NCOA4 (29,2 %). Los resultados de eficacia de los pacientes con cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo se resumen en la tabla 7.

Tabla 7 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

| | Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC |
|---|---|
| N | 24 |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | |
| % (IC 95 %) | 95,8 (78,9; 99,9) |
| n respuesta completa (%) | 5 (20,8) |
| n respuesta parcial (%) | 18 (75,0) |
| Duración de la respuesta (meses)* | |
| Mediana (IC 95 %) | NE (42,8; NE) |
| Tasa (%) de pacientes con duración de la respuesta | |
| ≥ 12 meses (IC 95 %) | 100,0 (100,0; 100,0) |
| ≥ 24 meses (IC 95 %) | 94,4 (66,6; 99,2) |
| ≥ 36 meses (IC 95 %) | 88,9 (62,4; 97,1) |

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no estimable, RP = respuesta parcial

*La mediana de duración del seguimiento fue de 54,80 meses (percentil 25º, 75º: 32,3; 62,5)

Fecha de corte de los datos: 14 de febrero de 2025

Cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva previamente tratado

De los pacientes con cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva previamente tratados con terapia sistémica distinta del yodo radiactivo, e incluidos en el LIBRETTO-001, 41 pacientes tuvieron la oportunidad de ser evaluados por lo menos durante 6 meses y fueron considerados elegibles para la evaluación de la eficacia. La mediana de edad fue de 58 años (rango de 25 a 88 años). El 43,9 % de los pacientes eran varones. El 58,5 % de los pacientes eran blancos, mientras que el 29,3 % eran asiáticos y el 7,3 % eran negros. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (92,7 %) o 2 (7,3 %). El 100 % de los pacientes tenía enfermedad metastásica. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 tratamientos sistémicos previos (rango: 1-7). Los tratamientos previos más frecuentes incluían yodo radiactivo (73,2 %), MKI (85,4 %). El 9,8 % tuvo otros tratamientos sistémicos. Las diferentes histologías representadas en los 41 pacientes incluyeron: papilar (n = 31), pobremente diferenciado (n = 5), anaplásica (n = 4), y célula de Hurthle (n = 1). El gen de fusión más común fue el CCDC6 (61,0 %) seguido por el NCOA4 (19,5 %).

Los resultados de eficacia para el cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva previamente tratado se resumen en la tabla 8.

Tabla 8 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

| | Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC |
|---|---|
| N | 41 |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | |
| % (IC 95 %) | 85,4 (70,8; 94,4) |
| n respuesta completa (%) | 5 (12,2) |
| n respuesta parcial (%) | 30 (73,2) |
| Duración de la respuesta (meses)* | |
| Mediana (IC 95 %) | 26,7 (12,1; NE) |
| Tasa (%) de pacientes con duración de la respuesta | |
| ≥ 12 meses (IC 95 %) | 71,7 (52,4; 84,2) |
| ≥ 24 meses (IC 95 %) | 50,7 (30,4; 67,8) |

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no evaluable, RP = respuesta parcial

*La mediana de duración del seguimiento fue de 33,87 meses (percentil 25º, 75 º: 12,9; 44,8)

Fecha de corte de los datos: 13 de enero de 2023

Cáncer medular de tiroides (CMT) con mutación del gen RET sin tratamiento previo con vandetanib y cabozantinib

LIBRETTO-531

La eficacia de Retsevmo en CMT con mutación del gen RET fue confirmada en LIBRETTO-531, un estudio comparativo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y abierto, que comparó selpercatinib con la elección del médico entre cabozantinib o vandetanib en pacientes con CMT con mutación del gen RET progresivo, avanzado, no tratados con un inhibidor de quinasa. Los pacientes adultos o adolescentes con CMT confirmado histológicamente, irresecable, localmente avanzado o metastásico sin tratamiento previo con un inhibidor de quinasa fueron elegibles. Los pacientes recibieron 160 mg de selpercatinib dos veces al día (dosis inicial) o la elección del médico entre cabozantinib (140 mg una vez al día) o vandetanib (300 mg una vez al día). Los pacientes fueron estratificados según la mutación RET (M918T vs. otras), y el tratamiento propuesto si se aleatoriza al grupo control (cabozantinib vs. vandetanib). La medida de la variable primaria de eficacia fue la PFS según RECIST 1.1 por el BICR. Las principales variables secundarias de eficacia incluían supervivencia sin fracaso del tratamiento (*treatment failure-free survival*, TFFS por sus siglas en inglés) y tolerabilidad comparativa, y otras variables secundarias de eficacia incluían la SG y ORR/DOR por el BICR.

De los 291 pacientes reclutados y aleatorizados en LIBRETTO-531 para formar la población ITT, 193 fueron aleatorizados al grupo de selpercatinib, y 98 fueron aleatorizados al grupo control. De los 98 pacientes aleatorizados al grupo control, 73 fueron estratificados a cabozantinib, y 25 fueron estratificados a vandetanib. La mediana de edad de los pacientes de la población ITT fue de 55 años (rango: 12 a 84 años). El 37,1 % de los pacientes eran mujeres. El 69,4 % de los pacientes eran blancos, el 27,7 % eran asiáticos, el 2,9 % eran negros. La mayoría de los pacientes (77 %) tenía enfermedad metastásica en el momento del reclutamiento. El estado funcional ECOG fue de 0-1 (98,3 %) o 2 (1 %). La mutación más común fue M918T (62,5 %). El estudio cumplió con su objetivo primario de mejorar la PFS en la población ITT. Los resultados de eficacia para la población ITT se resumen en la tabla 9 y figura 2.

Tabla 9 LIBRETTO-531: Resumen de los datos de eficacia (evaluación BICR, población ITT)

| | Selpercatinib | Control (cabozantinib o vandetanib) |
|---|----------------------|--|
| Supervivencia libre de progresión | N = 193 | N = 98 |
| Mediana [meses] (IC 95 %) | NE (NE; NE) | 16,76 (12,22; 25,10) |
| Hazard ratio (IC 95 %) | 0,280 (0,165; 0,475) | |
| Valor p del rango logarítmico estratificado | <0,0001 | |
| Tasa de PFS 30 meses (%) IC 95 % | 76,4 (66,5; 83,8) | 24,8 (6,9; 48,3) |
| Supervivencia sin fracaso del tratamiento* | N = 193 | N = 98 |
| Mediana [meses] (IC 95 %) | NE (NE; NE) | 13,93 (11,27; 25,10) |
| Hazard ratio (IC 95 %) | 0,254 (0,153; 0,423) | |
| Valor p del rango logarítmico estratificado | <0,0001 | |
| Tasa de TFFS 30 meses (%) IC 95 % | 75,8 (65,9; 83,2) | 25,3 (7,2; 48,8) |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | | |
| % (IC 95 %) | 69,4 (62,4; 75,8) | 38,8 (29,1; 49,2) |
| n respuesta completa (%) | 23 (11,9) | 4 (4,1) |
| n respuesta parcial (%) | 111 (57,5) | 34 (34,7) |
| Duración de la respuesta[#] | | |
| Mediana [meses] (IC 95 %) | NE (NE; NE) | 16,56 (10,41; NE) |
| Tasa (%) de pacientes con duración de la respuesta | | |
| ≥ 24 meses (IC 95 %) | 79,1 (66,9; 87,2) | NE (NE; NE) |

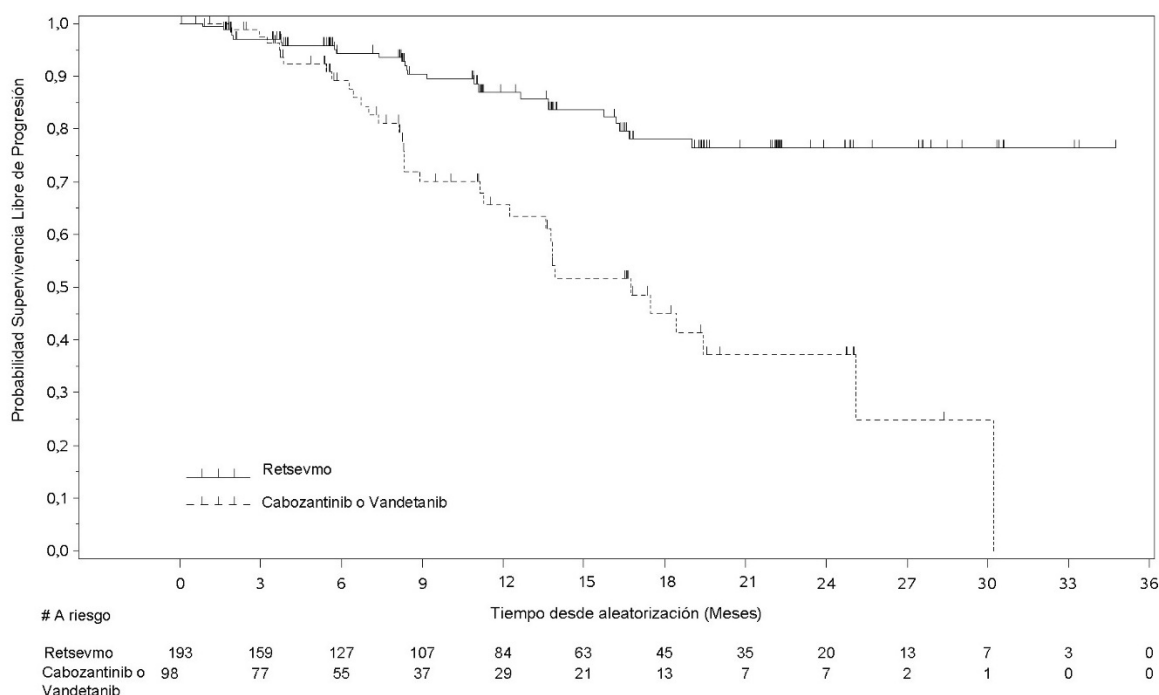
IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no estimable, RP = respuesta parcial

*Supervivencia sin fracaso del tratamiento se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de: progresión radiográfica documentada de la enfermedad según RECIST 1.1, o toxicidad inaceptable que lleve a la interrupción del tratamiento según la evaluación del investigador, o muerte por cualquier causa.

[#]La mediana de duración del seguimiento fue de 11,14 meses (percentil 25°, 75°: 5,62; 16,62) en el grupo de selpercatinib y 12,81 meses (percentil 25°, 75°: 6,34; 15,51) en el grupo control.

Fecha de corte de los datos: 22 de mayo de 2023

Figura 2. LIBRETTO-531: gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (evaluación BICR, población ITT)



Fecha de corte de los datos: 22 de mayo de 2023

En el momento del análisis primario de PFS, se observaron 18 episodios de SG en los dos grupos. En la población ITT, el HR de SG fue de 0,374 ([IC 95 %: 0,147; 0,949]). La tasa de censura fue del 95,9 % en el grupo de selpercatinib y del 89,8 % en el grupo control.

La tolerabilidad comparativa se evaluó en 242 pacientes (grupo de selpercatinib, N = 161; grupo de control, N = 81). El grupo de selpercatinib tuvo una menor proporción estadísticamente significativa de tiempo de tratamiento en el que los pacientes notificaron “alta molestia por efectos secundarios” (8 %) que el grupo de control (24 %) (IC 95 %: -23 %, -10 %, $p < 0,0001$) según la respuesta al ítem GP5 del *Functional Assessment of Cancer Therapy* como 3 “bastante” o 4 “mucho”.

En un análisis de SG posterior, con una fecha de corte de los datos 11 de marzo de 2024, se observaron 26 episodios en los dos grupos y el HR fue de 0,275 (IC 95 %: 0,124; 0,608). El HR de PFS para este análisis fue de 0,202 (IC 95 %: 0,128; 0,320) y la ORR para selpercatinib fue del 82,4 % en comparación con el 43,9 % para el grupo control.

LIBRETTO-001

De los 324 pacientes con CMT con mutación del gen RET que participaron en LIBRETTO-001, 143 no habían recibido tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib. De estos, 116 no habían recibido otro tratamiento sistémico previo y 27 habían recibido previamente otro tratamiento sistémico. Entre los pacientes sin tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib, la mediana de edad fue de 57 años (rango de 15 a 87 años). 2 pacientes (1,4 %) tenían < 18 años. El 58,0 % de los pacientes eran varones. El 86,7 % de los pacientes eran blancos, el 5,6 % eran asiáticos, el 1,4 % eran negros. La mayoría de los pacientes (97,9 %) tenían enfermedad metastásica en el momento del reclutamiento. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (95,9 %) o 2 (4,2 %). La mutación más común fue la M918T (60,1 %), seguida de las mutaciones de cisteína extracelular (23,8 %). Los resultados de eficacia para pacientes con CMT con mutación del gen RET sin tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib se resumen en la tabla 10.

Tabla 10 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

| | Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC |
|---|---|
| N | 143 |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | |
| % (IC 95 %) | 82,5 (75,3; 88,4) |
| n respuesta completa (%) | 34 (23,8) |
| n respuesta parcial (%) | 84 (58,7) |
| Duración de la respuesta (meses)* | |
| Mediana (IC 95 %) | NE (51,3, NE) |
| Tasa (%) de duración de la respuesta | |
| ≥ 12 meses (IC 95 %) | 91,4 (84,6; 95,3) |
| ≥ 24 meses (IC 95 %) | 84,1 (75,9; 89,7) |

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no evaluable, RP = respuesta parcial

*La mediana de la duración del seguimiento fue de 39,4 meses (percentil 25º, 75º: 32,3; 45,4).

Fecha de corte de los datos 13 de enero de 2023.

Cáncer medular de tiroides con mutación del gen RET previamente tratado

De los pacientes con CMT con mutación del gen RET incluidos en el LIBRETTO-001, 152 fueron previamente tratados con cabozantinib y/o vandetanib, y considerados elegibles para la evaluación de la eficacia. La mediana de edad fue de 58 años (rango de 17 a 90 años); 1 paciente (0,7 %) tenía < 18 años. El 63,8 % de los pacientes eran varones. El 90,1 % de los pacientes eran blancos, mientras que el 1,3 % eran asiáticos, y el 1,3 % negros. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (92,7 %) o 2 (7,2 %). El 98,0 % de los pacientes tenían enfermedad metastásica. La mutación más común fue la M918T (65,1 %), seguida de las mutaciones de cisteína extracelular (15,8 %). El 100 % (n = 152) de los pacientes recibieron tratamiento sistémico previo con una mediana de 2 tratamientos sistémicos previos y el 27,6 % (n = 42) recibieron 3 o más tratamientos sistémicos previos. Los resultados de eficacia del CMT con mutación del gen RET tratado previamente se resumen en la tabla 11.

Tabla 11 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

| | Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC |
|---|---|
| N | 152 |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | |
| % (IC 95 %) | 77,6 (70,2; 84,0) |
| n respuesta completa (%) | 19 (12,5) |
| n respuesta parcial (%) | 99 (65,1) |
| Duración de la respuesta (meses)* | |
| Mediana (IC 95 %) | 45,3 (33,6; NE) |
| Tasa (%) de duración de la respuesta | |
| ≥ 12 meses (IC 95 %) | 83,0 (74,6; 88,8) |
| ≥ 24 meses (IC 95 %) | 66,4 (56,3; 74,7) |

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no evaluable, RP = respuesta parcial

*La mediana de la duración del seguimiento fue de 38,3 meses (percentil 25º, 75º: 23,0; 46,1).

Fecha de corte de los datos 13 de enero de 2023.

Otros tumores sólidos con fusión del gen RET positiva

La eficacia se evaluó en 75 pacientes con tumores con fusión del gen RET positiva distintos del CPNM y del cáncer de tiroides, con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento sistémico previo, o que no disponían de opciones terapéuticas alternativas satisfactorias. La mediana de edad fue de 59 años (rango de 21 a 92); el 50,7 % eran mujeres; el 60,0 % eran blancos, el 34,7 %

asiáticos y el 4,0 % negros; el estado funcional ECOG fue 0-1 (90,6 %) o 2 (9,3 %) y el 96,0 % de los pacientes tenían enfermedad metastásica. Sesenta y nueve pacientes (92,0 %) recibieron tratamiento sistémico previo, con una mediana de 2 tratamientos sistémicos previos (rango de 0 a 9) y el 36,0 % recibió 3 o más tratamientos sistémicos previos. Ningún paciente había sido tratado previamente con un inhibidor selectivo de RET. Los tumores más frecuentes fueron los de colon (29,3 %), páncreas (24,0 %), glándula salival (6,7 %), sarcoma (6,7 %) y colangiocarcinoma (6,7 %). Las fusiones más frecuentes fueron NCOA4 (38,7 %), CCDC6 (20,0 %) y KIF5B (8,0 %). Los resultados de eficacia para los tumores sólidos con fusión del gen RET positiva distintos del CPNM y el cáncer de tiroides se resumen en la tabla 12 y tabla 13.

Tabla 12 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

| | Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC |
|---|---|
| N | 75 |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | |
| % (IC 95 %) | 46,7 (35,1; 58,6) |
| Respuesta completa n (%) | 4 (5,3) |
| Respuesta parcial n (%) | 31 (41,3) |
| Duración de la respuesta (meses)* | |
| Mediana (IC 95 %) | 24,54 (11,2; 49,1) |
| Tasa (%) de duración de la respuesta | |
| ≥ 6 meses (IC 95 %) | 82,0 (64,2; 91,5) |
| ≥ 12 meses (IC 95 %) | 68,6 (49,3; 81,8) |
| ≥ 24 meses (IC 95 %) | 52,5 (32,6; 69,0) |
| ≥ 36 meses (IC 95 %) | 43,3 (24,0; 61,1) |

*La mediana de la duración del seguimiento fue de 32,23 meses (percentil 25º, 75º: 13,3; 50,8)

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no evaluable, RP = respuesta parcial

Fecha de corte de los datos 14 de febrero de 2025

Tabla 13 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta por tipo de tumor

| Tipo de tumor | Pacientes (N = 75) | ORR (evaluación IRC) | | DR Rango (meses) |
|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|
| | | n (%) | IC 95 % | |
| Colorrectal | 22 | 10 (45,5) | 24,4; 67,8 | 4,63; 36,14+ |
| Páncreas | 18 | 9 (50,0) | 26,0; 74,0 | 2,50; 52,14 |
| Glándula salival | 5 | 3 (60,0) | 14,7; 94,7 | 5,72; 37,19 |
| Colangiocarcinoma | 5 | 2 (40,0) | 5,3; 85,3 | 7,36; 14,82 |
| Sarcoma | 5 | 2 (40,0) | 5,3; 85,3 | 3,71; 56,51+ |
| Carcinoma de la piel | 3 | 1 (33,3) | 0,8; 90,6 | 27,14 |
| Cáncer primario desconocido | 3 | 1 (33,3) | 0,8; 90,6 | 9,23 |
| Mama | 2 | RP; RC | 15,8; 100,0 | 2,30+; 17,28 |
| Xantogranuloma | 2 | NE; NE ^a | 0,0; 84,2 | NA |
| Carcinoide | 1 | RP | 2,5; 100,0 | 49,08 |
| Ovario | 1 | RP | 2,5; 100,0 | 28,55+ |

| | | | | |
|--------------------------------------|---|----|------------|--------|
| Carcinosarcoma pulmonar | 1 | NE | 0,0; 97,5 | NA |
| Neuroendocrino rectal | 1 | NE | 0,0; 97,5 | NA |
| Intestino delgado | 1 | RC | 2,5; 100,0 | 24,54 |
| Neuroendocrino | 1 | RP | 2,5; 100,0 | 23,13 |
| Cáncer de pulmón de células pequeñas | 1 | EE | 0,0; 97,5 | NA |
| Unión gastroesofágica | 1 | EE | 0,0; 97,5 | NA |
| Neuroendocrino pancreático | 1 | RP | 2,5; 100,0 | 17,51+ |
| Estómago | 1 | EE | 0,0; 97,5 | NA |

+ indica respuesta en curso.

^a Un paciente con xantogranuloma tuvo enfermedad no evaluable por el IRC debido a que la piel era el único sitio de la enfermedad. Según la evaluación del investigador, este paciente tuvo una respuesta completa.

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, DR = duración de la respuesta, NA = no aplica, NE = no evaluable, ORR = tasa de respuesta objetiva, RP = respuesta parcial, EE = enfermedad estable.

Fecha de corte de los datos 14 de febrero de 2025

Debido a la rareza del cáncer con fusión del gen RET positiva, se estudiaron pacientes con múltiples tipos de tumores con un número limitado de pacientes en algunos tipos de tumores, lo que causó incertidumbre en la ORR estimada por tipo de tumor. La ORR en la población total puede no reflejar la respuesta esperada en un tipo de tumor específico.

Población pediátrica

A 13 de enero de 2023, 10 pacientes con cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva con edades comprendidas entre los 12 y los ≤ 21 años han sido tratados en LIBRETTO-121, un estudio en curso de fase 1/2 en pacientes pediátricos con un tumor avanzado sólido o primario del SNC que presenta una alteración activadora de RET. De los 10 pacientes, 8 pacientes tenían menos de 18 años de edad. De los 10 pacientes, 4 fueron tratados previamente solo con yodo radiactivo, 2 habían recibido tratamiento sistémico previo que no incluía yodo radiactivo, y 4 no habían sido tratados con ningún tratamiento sistémico previo. Para los 10 pacientes, según el IRC, la tasa de respuesta objetiva fue del 60,0 % (IC 95 %: 26,2; 87,8). 3 pacientes tuvieron respuesta completa confirmada, mientras que 3 pacientes tuvieron respuesta parcial confirmada.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con selpercatinib en pacientes de 6 meses o menos en tumores sólidos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con selpercatinib en uno o más grupos de la población pediátrica en tumores sólidos recidivantes/refractarios, incluidos los tumores sólidos con fusión del gen RET positiva, el cáncer medular de tiroides con mutación del gen RET y otros tumores con alteración/activación del gen RET (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de selpercatinib se evaluó en pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos, a los que se administró 160 mg dos veces al día, a menos que se especificase lo contrario. El AUC y C_{\max} de selpercatinib en estado estacionario aumentaron de manera lineal a supralineal proporcionalmente a la dosis en el rango de dosis de 20 mg una vez al día a 240 mg dos veces al día.

Se alcanzó el estado estacionario aproximadamente a los 7 días y la mediana de la tasa de acumulación después de la administración de 160 mg dos veces al día se multiplicó por 3,4. La media del estado estacionario de selpercatinib [coeficiente de variación (CV %)] de C_{\max} fue de 2 980 (53 %) ng/ml y el AUC_{0-24h} fue de 51 600 (58 %) ng*h/ml.

Los estudios *in vivo* indican que selpercatinib es un inhibidor leve de la P-gp.

Los estudios *in vitro* indican que selpercatinib no inhibe ni induce a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los estudios *in vitro* indican que selpercatinib inhibe a los transportadores MATE1 y BCRP, pero no inhibe a los transportadores OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, y MATE2-K en concentraciones clínicamente relevantes. Selpercatinib puede aumentar la creatinina sérica al disminuir la secreción tubular renal de creatinina mediante la inhibición de MATE1.

Las formas farmacéuticas de cápsula dura y comprimido recubierto con película de selpercatinib son bioequivalentes.

Absorción

Después de una dosis oral de 160 mg, Retsevmo se absorbió rápidamente, con un T_{\max} de aproximadamente 2 horas. La media geométrica de la biodisponibilidad oral absoluta fue del 73,2 % (rango: 60,2-81,5 %).

Efecto de los alimentos

En comparación con el AUC y la C_{\max} de selpercatinib en ayunas, el AUC de selpercatinib se incrementó en un 9 % y la C_{\max} se redujo en un 14 % tras la administración oral de una única dosis de 160 mg a sujetos sanos al tomarse con una comida rica en grasas. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes. Por lo tanto, selpercatinib puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

La media del volumen de distribución (V_{ss}/F) de selpercatinib (CV %), estimada mediante el análisis de la PK de la población, es de 203,1 l (69 %) tras la administración oral de selpercatinib en pacientes adultos. Selpercatinib se une en un 96 % a las proteínas del plasma humano *in vitro* y la unión es independiente de la concentración. La relación entre la concentración en la sangre y en el plasma es de 0,7.

Biotransformación

Selpercatinib se metaboliza predominantemente a través de CYP3A4. Tras la administración oral de una dosis única de 160 mg de selpercatinib marcado radiactivamente [¹⁴C] a sujetos sanos, selpercatinib inalterado constituyó el 86 % de los componentes radiactivos medidos en el plasma.

Eliminación

La media (CV %) de aclaramiento (CL/F) de selpercatinib es de 5,5 (45 %) l/h y la semivida es de 26,5 horas después de la administración oral de selpercatinib en pacientes adultos. Después de la administración oral de una dosis única de 160 mg de selpercatinib marcado radiactivamente [¹⁴C] a sujetos sanos, el 69 % (14 % inalterado) de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y el 24 % (11,5 % inalterado) se recuperó en la orina.

Poblaciones especiales

Edad, sexo y peso corporal

La edad (rango: 12 años a 92 años) o el sexo no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de Retsevmo. Los pacientes con un peso corporal de < 50 kg deben comenzar el tratamiento con Retsevmo con una dosis de 120 mg dos veces al día, mientras que los pacientes ≥ 50 kg deben comenzar el tratamiento con Retsevmo con una dosis de 160 mg dos veces al día.

Pacientes con insuficiencia hepática

El AUC_{0-∞} de selpercatinib aumentó en un 7 % en pacientes con Child-Pugh leve y en un 32 % en pacientes con Child-Pugh moderada. Por lo tanto, la exposición a selpercatinib (AUC) en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh A y B) es comparable a la exposición en sujetos sanos cuando se administra una dosis de 160 mg.

El AUC_{0-∞} de selpercatinib aumentó en un 77 % en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Los datos clínicos sobre la seguridad de selpercatinib en pacientes con insuficiencia hepática grave son limitados. Por tanto, se recomienda la modificación de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática grave (sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de farmacología clínica que utilizó una dosis única de selpercatinib de 160 mg, la exposición (AUC) no varió en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se han estudiado pacientes con enfermedad renal terminal (eGFR <15 ml/min) ni pacientes en diálisis.

Población pediátrica

La C_{max} y el AUC fueron similares en los pacientes adolescentes, de 12 a 18 años de edad, y en los adultos en base a los limitados datos farmacocinéticos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios a dosis repetidas en ratas jóvenes y adolescentes/adultas y cerdos enanos adolescentes/adultos para caracterizar la toxicidad. Los órganos diana de la toxicidad comunes a la rata y el cerdo enano fueron el sistema hematopoyético, los tejidos linfoides, la lengua, el páncreas, el tracto gastrointestinal, la placa de crecimiento epifisario y los tejidos reproductivos masculinos. En general, las toxicidades en estos órganos fueron reversibles; las excepciones fueron la toxicidad testicular en animales jóvenes y adolescentes/adultos, y cambios en las placas de crecimiento en ratas jóvenes. Solo se observó toxicidad reversible en los ovarios en los cerdos enanos. A dosis elevadas, la toxicidad gastrointestinal causó morbilidad a exposiciones en los cerdos enanos que fueron generalmente inferiores a las exposiciones determinadas en los seres humanos a la dosis recomendada. En un estudio en cerdos enanos, las hembras mostraron un ligero y reversible aumento de la prolongación del QTc de aproximadamente el 12 % en comparación con los controles y el 7 % en comparación con los valores anteriores a la dosis. Los órganos diana de la toxicidad observada solo en ratas fueron el diente incisivo, el hígado, la vagina, los pulmones, la glándula de Brunner y la

mineralización multitejido asociada a la hiperfosfatemia. Estas toxicidades que solo se produjeron en estos órganos en las ratas fueron reversibles.

Toxicidad juvenil

La exposición a selpercatinib de aproximadamente 0,5-2 veces la exposición en seres humanos adultos causó mortalidad en ratas menores de 21 días. Se toleraron exposiciones comparables en ratas de 21 días de edad y mayores.

Las ratas jóvenes y adolescentes/adultas y los cerdos enanos adolescentes/adultos con placas de crecimiento abiertas a los que se administró selpercatinib mostraron cambios microscópicos de hipertrofia, hiperplasia y displasia del cartílago de la placa de crecimiento (fisis). En ratas jóvenes, la displasia en las placas de crecimiento fue irreversible y se asoció con una disminución de la longitud del fémur y reducciones en la densidad mineral ósea. Se observaron cambios en el esqueleto a niveles de exposición equivalentes a los observados en pacientes adultos que tomaban la dosis recomendada de 160 mg dos veces al día.

Las ratas macho jóvenes a las que se les administró selpercatinib y a las que se les permitió alcanzar la edad reproductiva después de suspender la administración, mostraron una disminución del rendimiento reproductivo cuando se aparearon con ratas hembra no tratadas. Se observó una disminución de los índices de fertilidad y copulación, un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación y una disminución del número de embriones viables con una exposición de aproximadamente 3,4 veces la exposición eficaz en adultos.

Genotoxicidad

Selpercatinib no es genotóxico a dosis terapéuticas. En un ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratas, selpercatinib fue positivo en concentraciones >7 veces a la C_{max} a la dosis humana de 160 mg dos veces al día. En un ensayo *in vitro* de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica humana, se observó una respuesta ambigua a una concentración aproximadamente 485 veces el C_{max} a la dosis humana.

Mutagénesis

Selpercatinib no produjo mutaciones en un ensayo de mutagenicidad bacteriana.

Carcinogénesis

En un estudio de carcinogenicidad de selpercatinib a 2 años en ratas, se observaron tumores vaginales en algunas hembras a niveles plasmáticos de exposición similares a los niveles observados en pacientes adultos tratados con la dosis de 160 mg dos veces al día. No se observaron cambios preneoplásicos en el aparato reproductor de las ratas hembra. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En este estudio, selpercatinib no fue carcinógeno en ratas macho.

En un estudio de 6 meses, selpercatinib no fue carcinógeno en ratones macho y hembra.

Embriotoxicidad/ Teratogenicidad

En base a los datos de los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, selpercatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de selpercatinib a ratas embarazadas durante la organogénesis, a exposiciones maternas que fueron aproximadamente iguales a las observadas a la dosis humana recomendada de 160 mg dos veces al día, dio lugar a letalidad embrionaria y malformaciones.

Toxicidad para la reproducción

Los resultados de los estudios realizados en ratas y cerdos enanos sugieren que selpercatinib podría afectar a la fertilidad en machos y hembras.

En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho, se observó una depleción de células germinales dependiente de la dosis y una retención de espermátides a niveles de exposición subclínicos basados en el AUC (0,2 veces la exposición clínica a la dosis humana recomendada). Estos efectos se asociaron con la reducción del peso de los órganos, la reducción de la motilidad del espermatozoides y un aumento del número de espermatozoides defectuosos a niveles de exposición basados en el AUC (aproximadamente el doble de la exposición clínica a la dosis humana recomendada). Los resultados microscópicos del estudio de la fertilidad en ratas macho fueron consistentes con los efectos de los estudios a dosis repetidas en ratas y cerdos enanos, en los que la degeneración testicular no reversible y dependiente de la dosis se asoció con una reducción de los espermatozoides luminales en el epidídimo a niveles de exposición subclínicos basados en el AUC (0,1 a 0,4 veces la exposición clínica a la dosis humana recomendada).

En un estudio de fertilidad y embrionario temprano en ratas hembra, se observó una reducción del número de ciclos de estrógeno así como de la embrionatalidad a niveles de exposición basados en el AUC (aproximadamente iguales a la exposición clínica a la dosis humana recomendada). En estudios de dosis repetidas en ratas, se observó una mucificación vaginal reversible con cornificación de células individuales y ciclos estroboscópicos alterados clínicamente relevantes a niveles de exposición basados en el AUC. En cerdos enanos, se observó una disminución de los cuerpos lúteos y/o quistes de cuerpos lúteos durante la exposición a niveles subclínicos según AUC (0,07 a 0,3 veces la exposición clínica a la dosis humana recomendada).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa, microcristalina
Sílice, coloidal anhidra

Cubierta de la cápsula

Retsevmo 40 mg cápsulas duras

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro (E172)

Retsevmo 80 mg cápsulas duras

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Azul brillante FCF (E133)

Composición de la tinta negra de las cápsulas

Shellac
Etanol (96 %)
Alcohol isopropílico
Butanol
Propilenglicol
Agua, purificada
Solución de amoníaco, concentrado
Hidróxido de potasio

Óxido de hierro negro

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de plástico

Cada envase contiene un frasco de HDPE con tapón de rosca de plástico.

Retsevmo 40 mg cápsulas duras

Las cápsulas duras de 40 mg de Retsevmo se suministran en un frasco de HDPE de 60 unidades.

Retsevmo 80 mg cápsulas duras

Las cápsulas duras de 80 mg de Retsevmo se suministran en frascos de HDPE de 60 unidades o en frascos de HDPE de 120 unidades.

Blíster

Retsevmo 40 mg cápsulas duras

Se presenta en blísteres de PCTFE/PVC sellados con una lámina de aluminio, dentro de un envase de cartón para el blíster, en envases de 14, 42, 56 o 168 cápsulas duras.

Retsevmo 80 mg cápsulas duras

Se presenta en blísteres de PCTFE/PVC sellados con una lámina de aluminio, dentro de un envase de cartón para el blíster, en envases de 14, 28, 56 o 112 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528BJ Utrecht
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/001
EU/1/20/1527/002

EU/1/20/1527/003
EU/1/20/1527/004
EU/1/20/1527/005
EU/1/20/1527/006
EU/1/20/1527/007
EU/1/20/1527/008
EU/1/20/1527/009
EU/1/20/1527/010
EU/1/20/1527/011

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11/febrero/2021

Fecha de la última renovación: 13/enero/2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Retsevm 40 mg comprimidos recubiertos con película
Retsevm 80 mg comprimidos recubiertos con película
Retsevm 120 mg comprimidos recubiertos con película
Retsevm 160 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Retsevm 40 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de selpercatinib.

Retsevm 80 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de selpercatinib.

Retsevm 120 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de selpercatinib.

Retsevm 160 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de selpercatinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Retsevm 40 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido redondo de color gris claro, grabado en una cara con "5340" y grabado con "Ret 40" en la otra.

El diámetro del comprimido es de aproximadamente 6 mm.

Retsevm 80 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido redondo de color rojo púrpura oscuro, grabado en una cara con "6082" y grabado con "Ret 80" en la otra. El diámetro del comprimido es de aproximadamente 7,3 mm.

Retsevm 120 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido redondo de color morado claro, grabado en una cara con "6120" y grabado con "Ret 120" en la otra. El diámetro del comprimido es de aproximadamente 8,75 mm.

Retsevmo 160 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido redondo de color rosa claro, grabado en una cara con "5562" y grabado con "Ret 160" en la otra. El diámetro del comprimido es de aproximadamente 9,75 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Retsevmo en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con:

- Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, con fusión del gen *RET* positiva no tratados previamente con un inhibidor *RET*
- Tumores sólidos avanzados con fusión del gen *RET* positiva, cuando las opciones de tratamiento no dirigidas al gen *RET* proporcionen un beneficio clínico limitado, o se hayan agotado (ver secciones 4.4 y 5.1)

Retsevmo en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años con:

- Cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen *RET* positiva que son refractarios al yodo radiactivo (si el yodo radiactivo es apropiado)
- Cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado con mutación del gen *RET*

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Retsevmo debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

Diagnóstico del gen *RET*

La presencia de una mutación (CMT) o fusión (todos los demás tipos de tumores) del gen *RET* se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento con Retsevmo.

Posología

La dosis recomendada de Retsevmo según el peso corporal es:

- Menos de 50 kg: 120 mg dos veces al día.
- 50 kg o más: 160 mg dos veces al día.

Si un paciente vomita o se olvida de tomar una dosis, se le debe indicar que tome la siguiente dosis a la hora programada; no se debe tomar una dosis adicional.

El tratamiento se debe continuar hasta que la enfermedad progrese o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Se debe reducir la dosis actual de selpercatinib en un 50 % si se administra junto con un inhibidor potente de CYP3A. Si se suspende el inhibidor de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de selpercatinib (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizó antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor.

Modificación de la dosis

El manejo de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción de la dosis y/o la reducción de la dosis. Las modificaciones de la dosis de Retsevmo se resumen en la tabla 1 y tabla 2.

Tabla 1 Modificaciones de la dosis recomendada para Retsevmo en caso de reacciones adversas según el peso corporal

| Modificación de la dosis | Adultos y adolescentes ≥ 50 Kg | Adultos y adolescentes < 50 Kg |
|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Dosis de inicio | 160 mg vía oral dos veces al día | 120 mg vía oral dos veces al día |
| Primera reducción de dosis | 120 mg vía oral dos veces al día | 80 mg vía oral dos veces al día |
| Segunda reducción de dosis | 80 mg vía oral dos veces al día | 40 mg vía oral dos veces al día |
| Tercera reducción de dosis | 40 mg vía oral dos veces al día | No aplica |

Tabla 2 Modificaciones de la dosis recomendada en caso de reacciones adversas

| Reacción adversa al medicamento (RAM) | | Modificación de dosis |
|--|-------------------|--|
| Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) | Grado 3 o grado 4 | <ul style="list-style-type: none">• Suspender la dosis hasta que la toxicidad remita al nivel inicial (ver secciones 4.4 y 4.8). Reanudar con dos niveles de dosis menores.• Si se tolera selpercatinib después de al menos 2 semanas sin un aumento recurrente de ALT o AST, aumente la dosis a un nivel de dosis superior.• Si se tolera selpercatinib después de al menos 4 semanas sin un aumento recurrente de ALT o AST, aumente la dosis a la dosis tomada antes de la aparición de los grados 3 o 4 de aumento de AST o ALT.• Suspender permanentemente selpercatinib si los aumentos de los grados 3 o 4 de ALT o AST se repiten a pesar de las modificaciones de la dosis. |
| Hipersensibilidad | Cualquier grado | <ul style="list-style-type: none">• Suspender la dosis hasta que remita la toxicidad y comenzar con corticoesteroides a una dosis de 1 mg/kg (ver secciones 4.4 y 4.8). Reanudar selpercatinib a 40 mg dos veces al día mientras se continúa el tratamiento con esteroides. Suspender selpercatinib en caso de hipersensibilidad recurrente.• Si se tolera selpercatinib después de al menos 7 días sin hipersensibilidad recurrente, aumente la dosis de selpercatinib a un nivel superior de dosis por semana, hasta alcanzar la dosis tomada antes de la aparición de la hipersensibilidad. Una vez se haya tolerado la dosis final de selpercatinib durante al menos 7 días, comience a disminuir la dosis de esteroides hasta su retirada. |
| Prolongación del intervalo QT | Grado 3 | <ul style="list-style-type: none">• Suspender la dosis para los intervalos de QTcF > 500 ms hasta que el QTcF vuelva a < 470 ms o al estado inicial (ver sección 4.4).• Reanudar el tratamiento con selpercatinib en el siguiente nivel de dosis inferior. |

| | | |
|---|-------------------|--|
| | Grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> Suspender permanentemente selpercatinib si la prolongación del intervalo QT sigue sin control después de dos reducciones de la dosis o si el paciente tiene signos o síntomas de arritmia grave. |
| Hipertensión | Grado 3 | <ul style="list-style-type: none"> La tensión arterial del paciente se debe controlar antes de comenzar el tratamiento. Se debe suspender selpercatinib temporalmente si existe hipertensión clínicamente significativa hasta que se controle con un tratamiento antihipertensivo. La dosificación se debe reanudar con la siguiente dosis más baja si está clínicamente indicada (ver las secciones 4.4 y 4.8). |
| | Grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender selpercatinib de forma permanente si no se puede controlar la hipertensión clínicamente significativa. |
| Episodios hemorrágicos | Grado 3 | <ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender selpercatinib hasta que se recupere el estado inicial. Reanudar con una dosis reducida. Suspender permanentemente selpercatinib si se vuelven a producir los episodios de grado 3 tras una modificación de la dosis. |
| | Grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> Suspender permanentemente selpercatinib. |
| Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis | Grado 2 | <ul style="list-style-type: none"> Suspender selpercatinib hasta que se resuelva. Reanudar con una dosis reducida. Suspender selpercatinib en caso de EPI/neumonitis recurrente. |
| | Grado 3 o grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> Suspender selpercatinib. |
| Otras reacciones adversas | Grado 3 o grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender selpercatinib hasta que se recupere el estado inicial. Reanudar con una dosis reducida. Suspender permanentemente selpercatinib si se vuelven a producir los episodios de grado 4 tras una modificación de la dosis. |

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (ver sección 5.2).

No se observaron diferencias en general en los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento ni en la eficacia de selpercatinib entre los pacientes de ≥ 65 años de edad y los pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados sobre los pacientes ≥ 75 años de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal, ni en pacientes en diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Es importante monitorizar estrechamente a los pacientes con la función hepática alterada. No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) deben recibir una dosis de 80 mg de selpercatinib dos veces al día (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Retsevmo no se debe utilizar en niños menores de 12 años.

No se dispone de datos en niños ni adolescentes con tumores con fusión del gen RET positiva excepto cáncer de tiroides con fusión RET.

Retsevmo está indicado para utilizarse a partir de los 12 años de edad para el tratamiento de pacientes con CMT con mutación del gen RET y cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva (ver sección 5.1). En el CMT con mutación del gen RET y cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva, hay muy pocos datos disponibles sobre niños o adolescentes menores de 18 años. Los pacientes deben recibir una dosis ajustada de acuerdo con el peso corporal (ver sección 4.2). En base a los resultados de un estudio preclínico (ver sección 5.3), en pacientes adolescentes se deben monitorizar las placas de crecimiento abiertas. Se debe considerar la interrupción o suspensión de la dosis en función de la gravedad de cualquier anomalía de la placa de crecimiento y una evaluación de riesgo-beneficio individual.

Forma de administración

Retsevmo es para uso oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros para asegurar un efecto uniforme (los pacientes no deben triturar, masticar, ni partir el comprimido antes de tragar), y se pueden tomar con o sin alimentos. En caso de dificultad para tragar enteros los comprimidos de mayor tamaño, los pacientes pueden considerar tomar varias unidades de los comprimidos más pequeños para alcanzar la dosis necesaria. Los pacientes deben tomar las dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.

Retsevmo debe ir acompañado de una comida si se utiliza de forma concomitante con un inhibidor de la bomba de protones (ver sección 4.5).

Retsevmo se debe administrar 2 horas antes o 10 horas después que los antagonistas de los receptores H_2 (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Eficacia en distintos tipos de tumores

El beneficio de selpercatinib se ha establecido en ensayos de un solo grupo que abarcan una muestra relativamente pequeña de pacientes cuyos tumores presentan fusiones del gen RET. Los efectos favorables de selpercatinib se han demostrado en base a la tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto puede ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genómicas concomitantes (ver sección 5.1). Por estas razones, selpercatinib solo se debe utilizar si no existen opciones de tratamiento para las que se haya establecido un beneficio clínico, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, no existen opciones de tratamiento satisfactorias).

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/Neumonitis

Se han notificado casos graves, potencialmente mortales o mortales de EPI/neumonitis en pacientes tratados con selpercatinib (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis. Se debe suspender selpercatinib y se debe investigar inmediatamente la presencia de EPI en los pacientes que presenten síntomas respiratorios agudos o un empeoramiento de los mismos que pueda ser indicativo de EPI (por ejemplo, disnea, tos y fiebre), y tratar según corresponda desde el punto de vista médico. En función de la gravedad de la

EPI/neumonitis, se debe interrumpir la dosis de selpercatinib, reducir o suspender de forma permanente (ver sección 4.2).

Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)/ aspartato transaminasa (AST)

Se notificaron aumentos de ALT de grado ≥ 3 y AST de grado ≥ 3 en pacientes que recibieron selpercatinib (ver sección 4.8). Se deben controlar la ALT y la AST antes de comenzar el tratamiento con selpercatinib, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento, mensualmente durante los tres meses siguientes de tratamiento, y de cualquier otra forma según se indique clínicamente. En función de las elevaciones de ALT o AST, selpercatinib puede requerir una modificación de la dosis (ver sección 4.2).

Hipertensión

Se notificaron casos de hipertensión en pacientes que recibieron selpercatinib (ver sección 4.8). Se debe controlar la presión arterial del paciente antes de iniciar el tratamiento con selpercatinib, monitorizar durante el tratamiento con selpercatinib y tratarse según sea necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. En función del nivel de aumento de la presión arterial, selpercatinib puede requerir una modificación de la dosis (ver sección 4.2). Selpercatinib se debe suspender de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no puede controlarse con tratamiento antihipertensivo.

Prolongación del intervalo QT

Se notificaron casos de prolongación del intervalo QT en pacientes que recibieron selpercatinib (ver sección 5.1). Selpercatinib se debe utilizar con precaución en pacientes con patologías como el síndrome del QT largo congénito o el síndrome del QT largo adquirido u otras patologías clínicas que predispongan a las arritmias.

Los pacientes deben tener un intervalo QTcF de ≤ 470 ms y electrolitos séricos dentro del intervalo normal antes de comenzar el tratamiento con selpercatinib. Se deben monitorizar los electrocardiogramas y los electrolitos séricos en todos los pacientes después de 1 semana de tratamiento con selpercatinib, por lo menos mensualmente durante los primeros 6 meses y, de lo contrario, según lo indicado clínicamente, ajustando la frecuencia en base a factores de riesgo como diarrea, vómitos y/o náuseas. La hipopotasemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia se deben corregir antes de iniciar selpercatinib y durante el tratamiento. Monitorizar el intervalo QT con ECG más frecuentemente en pacientes que requieren tratamiento con medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT.

Selpercatinib puede requerir la interrupción o modificación de la dosis (ver sección 4.2).

Hipotiroidismo

Se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes tratados con selpercatinib (ver sección 4.8). Se recomienda realizar una medición basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Los pacientes con hipotiroidismo preexistente se deben tratar según la práctica clínica habitual antes del inicio del tratamiento con selpercatinib. Durante el tratamiento con selpercatinib, se debe observar atentamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea. La función tiroidea se debe controlar periódicamente durante el tratamiento con selpercatinib. Los pacientes que desarrollen disfunción tiroidea se deben tratar según la práctica clínica habitual; sin embargo, los pacientes podrían tener una respuesta insuficiente a la sustitución con levotiroxina (T4), ya que selpercatinib puede inhibir la conversión de levotiroxina en triyodotironina (T3) y puede ser necesaria la suplementación con liotironina (ver sección 4.5).

Inductores potentes de CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 debido al riesgo de que disminuya la eficacia de selpercatinib (ver sección 4.5).

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento y por lo menos una semana después de la última dosis de selpercatinib. Los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por lo menos una semana después de la última dosis de selpercatinib (ver sección 4.6).

Fertilidad

En base a los resultados preclínicos de seguridad, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con Retsevmo (ver secciones 4.6 y 5.3). Tanto los hombres como las mujeres deben buscar asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

Hipersensibilidad

Se notificaron casos de hipersensibilidad en pacientes que recibieron selpercatinib con la mayoría de los episodios observados en pacientes con CPNM previamente tratados con inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 (ver sección 4.8). Los signos y síntomas de hipersensibilidad incluyeron fiebre, erupción cutánea y artralgias o mialgias con disminución simultánea de las plaquetas o aumento de las aminotransferasas.

Suspender el tratamiento con selpercatinib si se produce hipersensibilidad y comenzar el tratamiento con esteroides. Según el grado de las reacciones de hipersensibilidad, selpercatinib puede requerir una modificación de la dosis (ver sección 4.2). Los esteroides se deben continuar hasta que el paciente alcance la dosis objetivo y luego ser retirados gradualmente. Suspender permanentemente selpercatinib en caso de hipersensibilidad recurrente.

Hemorragias

Se notificaron episodios hemorrágicos graves, incluso mortales, en pacientes que recibieron selpercatinib (ver sección 4.8).

Interrumpir permanentemente selpercatinib en los pacientes con hemorragias que pongan en peligro su vida o hemorragias graves recurrentes (ver sección 4.2).

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT en pacientes tratados con selpercatinib. Los factores de riesgo de SLT incluyen una carga tumoral elevada, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y acidificación de orina. Estos pacientes deben ser monitorizados estrechamente y tratados según esté clínicamente indicado, y se debe considerar la profilaxis adecuada, incluida la hidratación.

Epifisiólisis de la cabeza femoral en pacientes pediátricos

Se ha notificado epifisiólisis de la cabeza femoral en pacientes pediátricos (<18 años de edad) que reciben selpercatinib (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar síntomas indicativos de epifisiólisis de la cabeza femoral y tratados según sea médica y quirúrgicamente apropiado.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de selpercatinib

Selpercatinib se metaboliza por el CYP3A4. Por lo tanto, los medicamentos que pueden influir en la actividad de la enzima CYP3A4 pueden alterar la farmacocinética de selpercatinib.

Selpercatinib es un sustrato de la glicoproteína-P (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) *in vitro*; sin embargo, estos transportadores no parecen limitar la absorción oral de selpercatinib, ya que su biodisponibilidad oral es del 73 % y su exposición se incrementó mínimamente por la administración conjunta de rifampicina, inhibidor de la P-gp (aumento de aproximadamente el 6,5 % y el 19 % en selpercatinib AUC₀₋₂₄ y C_{max}, respectivamente).

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de selpercatinib

La administración conjunta de una dosis única de selpercatinib de 160 mg con itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, aumentó la C_{max} y el AUC de selpercatinib en un 30 % y un 130 %, respectivamente, en comparación con selpercatinib administrado solo. Si hay que administrar junto con inhibidores potentes de la CYP3A y/o de la P-gp, entre ellos, pero no exclusivamente, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, posaconazol y nefazodona, se debe reducir la dosis de selpercatinib (ver sección 4.2).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de selpercatinib

La administración conjunta de rifampicina, un inductor potente de CYP3A4, dio lugar a una disminución de aproximadamente el 87 % y el 70 % en el AUC y la C_{max} de selpercatinib, respectivamente, en comparación con selpercatinib solo, por lo que se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4, incluidos, entre otros, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Efectos de selpercatinib en la farmacocinética de otros medicamentos (aumento de la concentración plasmática)

Sustratos sensibles de CYP2C8

Selpercatinib aumentó la C_{max} y el AUC de la repaglinida (un sustrato del CYP2C8) en aproximadamente un 91 % y 188 % respectivamente. Por lo tanto, debe evitarse la administración conjunta de sustratos sensibles de CYP2C8 (por ejemplo, odiaquina, cerivastatina, enzalutamida, paclitaxel, repaglinida, torasemida, sorafenib, rosiglitazona, buprenorfina, selezipag, dasabuvir y montelukast).

Sustratos sensibles de CYP3A4

Selpercatinib aumentó la C_{max} y el AUC del midazolam (un sustrato del CYP3A4) en aproximadamente un 39 % y un 54 %, respectivamente. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante con sustratos sensibles de CYP3A4 (por ejemplo, alfentanil, avanafil, buspirona, conivaptán, darifenacina, darunavir, ebastina, lomitápida, lovastatina, midazolam, naloxegol, nisoldipina, saquinavir, simvastatina, tipranavir, triazolam, vardenafilo).

Administración junto con medicamentos que afectan el pH gástrico

Selpercatinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad disminuida a un pH más alto. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de selpercatinib cuando se administró junto con múltiples dosis diarias de ranitidina (antagonista de los receptores H₂) administradas dos horas después de la dosis de selpercatinib.

Administración junto con medicamentos que son inhibidores de la bomba de protones

La administración junto con múltiples dosis diarias de omeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) disminuyó el AUC_{0-INF} y la C_{max} de selpercatinib cuando selpercatinib se administró en ayunas. La administración junto con múltiples dosis diarias de omeprazol no modificó

significativamente el AUC_{0-INF} y la C_{max} de selpercatinib cuando se administró Retsevmo con alimentos.

Administración junto con medicamentos que son sustratos de transportadores

Selpercatinib inhibe el transportador renal de la proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas 1 (MATE1). Se pueden producir interacciones *in vivo* de selpercatinib con sustratos clínicamente relevantes de MATE1, como la creatinina (ver sección 5.2).

Selpercatinib es un inhibidor *in vitro* de la P-gp y el BCRP. *In vivo*, selpercatinib aumentó la C_{max} y el AUC de dabigatrán, un sustrato de la P-gp, en un 43 % y 38 %, respectivamente. Por tanto, se debe tener precaución al tomar un sustrato sensible de la P-gp (por ejemplo, fexofenadina, etexilato de dabigatrán, colchicina, saxagliptina) y en particular aquellos con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina) (ver sección 5.2).

Medicamentos que pueden ser menos eficaces cuando se administran con selpercatinib

Selpercatinib podría inhibir la deiodinasa D2 y, por tanto, disminuir la conversión de levotiroxina (T4) en triyodotironina (T3). Por tanto, los pacientes podrían tener una respuesta insuficiente a la sustitución con levotiroxina y podría ser necesaria la suplementación con liotironina (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo muy eficaz durante el tratamiento y por lo menos una semana después de la última dosis de selpercatinib. Los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por lo menos una semana después de la última dosis de selpercatinib.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de selpercatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de Retsevmo durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos. Solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si selpercatinib se excreta en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. La lactancia materna se debe interrumpir durante el tratamiento con Retsevmo y durante al menos una semana después de la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de selpercatinib en la fertilidad. Según los resultados de estudios en animales, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con Retsevmo (ver sección 5.3). Tanto los hombres como las mujeres deben buscar asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Retsevmo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan cuidado al conducir o utilizar máquinas en caso de que experimenten fatiga o mareos durante el tratamiento con Retsevmo (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se resume la frecuencia integrada de reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas en pacientes tratados con selpercatinib en un estudio abierto, multicéntrico, de fase 1/2 de escalada de dosis (LIBRETTO-001) y en dos estudios comparativos, abiertos, multicéntricos y aleatorizados de fase 3 (LIBRETTO-431 y LIBRETTO-531). Las RAM graves más frecuentes ($\geq 1,0$ %) son neumonía (5,3 %), hemorragia (2,4 %), dolor abdominal (2,1 %), disminución del sodio en sangre (2,0 %), diarrea (1,5 %), hipersensibilidad (1,4 %), vómitos (1,3 %), aumento de la creatinina en sangre (1,3 %), pirexia (1,3 %), infecciones del tracto urinario (1,3 %), aumento de la ALT (1,0 %) y aumento de la AST (1,0 %).

La suspensión permanente de Retsevmo para el tratamiento de los acontecimientos adversos surgidos con el tratamiento, independientemente de su relación causal, se produjo en el 8,8 % de los pacientes. Las RAM más frecuentes que dieron lugar a la suspensión permanente (3 o más pacientes) fueron un aumento de la ALT (0,7 %), fatiga (0,5 %), un aumento de la AST (0,4 %) aumento de la bilirrubina en sangre (0,3 %), neumonía (0,3 %), trombocitopenia (0,3 %) hemorragia (0,3 %) e hipersensibilidad (0,3 %).

Tabla de reacciones adversas

La frecuencia y gravedad integradas de las RAM notificadas en los pacientes tratados con selpercatinib en el estudio LIBRETTO-001, LIBRETTO-431, y LIBRETTO-531 se muestran en la tabla 3.

Las RAM se categorizan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La mediana del tiempo de tratamiento con selpercatinib fue de 30,09 meses (estudio LIBRETTO-001), de 16,7 meses (estudio LIBRETTO-431) y de 14,9 meses (estudio LIBRETTO-531).

Tabla 3 Reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes que recibieron selpercatinib (N=1188)

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA | Término preferente de MedDRA | Frecuencia de cualquier grado | Frecuencia de grado ≥ 3 |
|--|--|-------------------------------|------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infecciones del tracto urinario ^a | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Neumonía ^b | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos del sistema inmune ^c | Hipersensibilidad ^d | Frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos endocrinos | Hipotiroidismo | Muy frecuentes | - |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | Disminución del apetito | Muy frecuentes | Poco frecuentes |

| | | | |
|---|--|----------------|-----------------|
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea ^e | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Mareo ^f | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| Trastornos cardíacos | Electrocardiograma QT prolongado ^g | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos vasculares | Hipertensión ^h | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | Hemorragia ⁱ | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis ^j | Frecuentes | Poco frecuentes |
| | Quilotórax | Frecuentes | Poco frecuentes |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea ^k | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Sequedad de boca ^l | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| | Dolor abdominal ^m | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Estreñimiento | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| | Náuseas | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Vómitos ⁿ | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Estomatitis ^o | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| | Ascitis quillosa ^p | Frecuentes | Poco frecuentes |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción ^q | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Epifisiólisis de la cabeza femoral ^r | Frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Disfunción eréctil ^s | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Edema ^t | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Fatiga ^u | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Pirexia | Muy frecuentes | Poco frecuentes |
| Exploraciones complementarias ^v | AST elevada | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | ALT elevada | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | Calcio disminuido | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Recuento de linfocitos disminuido | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | Recuento de glóbulos blancos disminuido | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Albúmina disminuida | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Creatinina elevada | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Sodio disminuido | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | Fosfatasa alcalina elevada | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Plaquetas disminuidas | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Bilirrubina total elevada | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Recuento de neutrófilos disminuido | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Hemoglobina disminuida | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Magnesio disminuido | Muy frecuentes | Frecuentes |
| | Potasio disminuido | Muy frecuentes | Frecuentes |

^a Infecciones del tracto urinario incluyen infección del tracto urinario, cistitis, urosepsis, infección del tracto urinario por *escherichia*, pielonefritis por *escherichia*, infección renal, presencia de nitrito en la orina, pielonefritis, uretritis, infección del tracto urinario bacteriana e infección urogenital fúngica.

^b Neumonía incluye neumonía, infección pulmonar, neumonía por aspiración, empiema, consolidación pulmonar, infección pleural, neumonía bacteriana, neumonía estafilocócica, neumonía atípica, absceso

- pulmonar, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía neumocócica, neumonía sincitial respiratoria viral, derrame pleural infeccioso y neumonía viral.
- ^c Las reacciones de hipersensibilidad se caracterizaron por una erupción maculopapular precedida a menudo de fiebre con artralgias/mialgias asociadas, durante el primer ciclo de tratamiento del paciente (generalmente entre los días 7 y 21).
- ^d Hipersensibilidad incluye hipersensibilidad a medicamentos e hipersensibilidad.
- ^e Cefalea incluye cefalea, cefalea sinusal y cefalea tensional.
- ^f Mareo incluye mareo, vértigo, presíncope y mareo postural.
- ^g Electrocardiograma QT prolongado incluye electrocardiograma QT prolongado y electrocardiograma con intervalo QT anormal.
- ^h Hipertensión incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.
- ⁱ Hemorragia incluye epistaxis, hemoptisis, contusión, hematuria, hemorragia rectal, hemorragia vaginal, hemorragia cerebral, hematoma traumático, presencia de sangre en la orina, hemorragia conjuntival, equimosis, sangrado gingival, hematoquecia, petequias, ampolla hemática, hematoma espontáneo, hematoma de la pared abdominal, hemorragia anal, angina bullosa hemorrágica, coagulación intravascular diseminada, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal, hemorragia subcutánea, hemorragia hemorroidal, hematoma hepático, hemorragia intraabdominal, hemorragia bucal, hemorragia esofágica, hematoma pélvico, hematoma periorbitario, hemorragia periorbitaria, hemorragia faríngea, contusión pulmonar, púrpura, hematoma retroperitoneal, hemorragia cutánea, hemorragia subaracnoidea, divertículo intestinal hemorrágico, hematoma ocular, hematemesis, hemorragia, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia hepática, hemorragia laríngea, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, menorragia, sangre oculta positiva, hemorragia postintervención, hemorragia postmenopáusica, hemorragia retiniana, hemorragia escleral, hemorragia subdural, hemotórax traumático, hemorragia tumoral, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia uterina, hematoma del sitio de punción del vaso, hemartrosis y hematoma.
- ^j Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, neumonitis por radiación, enfermedad pulmonar restrictiva, síndrome de dificultad respiratoria aguda, alveolitis, bronquiolitis, histiocitosis de células de Langerhans, lesión pulmonar por radiación, enfermedad pulmonar quística, infiltración pulmonar y opacidad pulmonar.
- ^k Diarrea incluye diarrea, incontinencia anal, urgencia defecatoria, movimientos intestinales frecuentes e hipermotilidad gastrointestinal.
- ^l Sequedad de boca incluye sequedad de boca y sequedad de las mucosas.
- ^m Dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor gastrointestinal.
- ⁿ Vómitos incluye vómitos, arcadas y regurgitación.
- ^o Estomatitis incluye estomatitis, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa y ampollas en la mucosa oral.
- ^p Ascitis quillosa incluye *chylous ascites* y *ascites chylous* (términos *MedDRA LLTs* en inglés).
- ^q Erupción incluye sarpullido, sarpullido maculopapular, dermatitis, exfoliación cutánea, sarpullido macular, sarpullido eritematoso, urticaria, dermatitis alérgica, sarpullido exfoliativo, sarpullido papular, sarpullido morbiliforme, sarpullido pruriginoso, sarpullido vesicular, exantema en alas de mariposa, sarpullido folicular, sarpullido generalizado, sarpullido pustuloso y reacción cutánea.
- ^r Se ha observado con frecuencia (6,4 %) epifisiólisis de la cabeza femoral en pacientes pediátricos (<18 años) tratados con selpercatinib (n=47).
- ^s Se ha observado disfunción eréctil muy frecuentemente (12,4 %) en pacientes varones tratados con selpercatinib en los ensayos clínicos (n=986).
- ^t Edema incluye edema periférico, edema facial, edema periorbitario, hinchazón facial, edema localizado, hinchazón periférica, edema generalizado, edema de párpados, hinchazón ocular, linfedema, edema genital, hinchazón escrotal, angioedema, edema ocular, edema, edema escrotal, edema cutáneo, hinchazón, edema orbitario, hinchazón testicular, hinchazón vulvovaginal, hinchazón orbitaria, edema del pene, hinchazón periorbitaria e hinchazón de párpados.
- ^u Fatiga incluye fatiga, astenia y malestar general.
- ^v Basado en pruebas de laboratorio. El porcentaje se calcula en función del número de pacientes con evaluación basal y al menos una evaluación posbasal como denominador.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en pacientes que reciben selpercatinib

Elevaciones de las aminotransferasas (AST/ALT aumentadas)

Según los hallazgos de laboratorio, se notificaron elevaciones de ALT y AST en un 59,4 % y un 61 % de los pacientes, respectivamente. Las elevaciones de ALT o AST de grado 3 o 4 fueron notificadas en el 14,1 % y el 9,5 % de los pacientes respectivamente.

La mediana del tiempo hasta la aparición del primer aumento de AST fue de 4,7 semanas (rango: 0,7; 227,9) y del primer aumento de ALT de 4,4 semanas (rango: 0,9; 186,1) en LIBRETTO-001, fue de 5,1 semanas (rango: 0,7; 88,1) para el aumento de AST, 5,1 semanas (rango: 0,7; 110,9) para el aumento de ALT en LIBRETTO-431; y fue de 6,1 semanas (rango: 0,1; 85,1) para el aumento de AST, 6,1 semanas (rango: 0,1; 85,1) para el aumento de ALT en LIBRETTO-531.

Se recomienda la modificación de la dosis en los pacientes que desarrollan un aumento de ALT o AST de grado 3 o 4 (ver sección 4.2).

Prolongación del intervalo QT

En los 837 pacientes del estudio LIBRETTO-001 a los que se les realizó un ECG, la revisión de los datos mostró que el 8,1 % de los pacientes tenía un valor máximo de QTcF de >500 ms respecto a la situación inicial, y el 21,6 % de los pacientes tenían un aumento máximo de >60 ms en los intervalos de QTcF respecto a la situación inicial. En los 156 pacientes del LIBRETTO-431 a los que se les realizó un ECG, el 5,1 % de los pacientes tenía un valor máximo de QTcF de >500 ms respecto a la situación inicial, y el 16,7 % de los pacientes tenían un aumento máximo de >60 ms en los intervalos de QTcF respecto a la situación inicial. En los 191 pacientes del LIBRETTO-531 a los que se les realizó un ECG, el 3,7 % de los pacientes tenía un valor máximo de QTcF de >500 ms respecto a la situación inicial y el 17,8 % de los pacientes tenía un aumento máximo de >60 ms en los intervalos de QTcF respecto a la situación inicial.

En los estudios LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 y LIBRETTO-531, no se notificaron casos de *Torsade de pointes*, eventos de grado ≥ 3 o arritmias clínicamente significativas emergentes del tratamiento, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o aleteo ventricular. Se notificaron eventos mortales de muerte súbita y paro cardíaco en pacientes con antecedentes cardíacos significativos. En todos los estudios, dos pacientes (0,2 %) interrumpieron el tratamiento con selpercatinib debido a la prolongación del QT. Retsevm puede requerir la interrupción o modificación de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Hipertensión

En los 837 pacientes a los que se les midió la presión arterial en el estudio LIBRETTO-001, la mediana de incremento máximo de la presión sistólica respecto al valor inicial fue de 32 mm Hg (rango: -15, +100). Los resultados de la presión arterial diastólica fueron similares, pero los aumentos fueron de menor magnitud. En LIBRETTO-001, solo el 10,3 % de los pacientes conservaron su grado inicial durante el tratamiento, el 40,7 % tuvo un aumento de 1 grado, el 38,5 % de 2 grados y el 9,8 % de 3 grados. Se notificaron casos de hipertensión como acontecimiento adverso emergente del tratamiento en el 44,8 % de los pacientes con antecedentes de hipertensión (28,2 % con grado 3, 4) y en el 41,7 % de los pacientes sin antecedentes de hipertensión (14,1 % con grado 3, 4).

En los 154 pacientes tratados con selpercatinib a los que se les midió la presión arterial en LIBRETTO-431, el 23,4 % de los pacientes tratados con selpercatinib conservaron su grado inicial durante el tratamiento, el 49,4 % tuvo un aumento de 1 grado, el 22,7 % tuvo un aumento de 2 grados y el 3,3 % tuvo un aumento de 3 grados.

En los 192 pacientes tratados con selpercatinib a los que se les midió la presión arterial en LIBRETTO-531, el 20,8 % de los pacientes tratados con selpercatinib conservaron su grado inicial durante el tratamiento, el 43,8 % tuvo un aumento de 1 grado, el 27,6 % tuvo un aumento de 2 grados y el 6,8 % tuvo un aumento de 3 grados.

En conjunto, un total de 19,8 % de los pacientes en LIBRETTO-001, 20,3 % de los pacientes en LIBRETTO-431, y 19,2 % de los pacientes en LIBRETTO-531, desarrollaron hipertensión de grado 3 (definida como presión arterial sistólica máxima superior a 160 mm Hg) emergente del tratamiento. Se notificó hipertensión de grado 4 emergente del tratamiento en el 0,1 % de los pacientes en LIBRETTO-001, y no hubo ninguna notificación en LIBRETTO-431 ni LIBRETTO-531.

Dos pacientes (0,2 %) suspendieron su tratamiento permanentemente debido a la hipertensión en LIBRETTO-001 y ninguno en LIBRETTO-431 ni LIBRETTO-531. Se recomienda la modificación de la dosis en los pacientes que desarrollan hipertensión (ver sección 4.2). Se debe suspender el tratamiento con selpercatinib de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar con el tratamiento antihipertensivo (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad

Los signos y síntomas de hipersensibilidad incluían fiebre, erupción y artralgias o mialgias con disminución simultánea de plaquetas o elevación de aminotransferasas.

En el estudio LIBRETTO 001, el 24,0 % (201/837) de los pacientes tratados con selpercatinib habían recibido previamente inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1. En un total de 5,7 % (48/837) de los pacientes que recibieron selpercatinib se produjo hipersensibilidad, incluida hipersensibilidad de grado 3 en 1,9 % (16/837) de los pacientes.

De los 48 pacientes con hipersensibilidad en LIBRETTO-001, el 54,2 % (26/48) tenían CPNM y habían recibido previamente inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1.

La hipersensibilidad de grado 3 se produjo en el 3,5 % (7/201) de los pacientes tratados previamente con inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 en LIBRETTO-001.

En LIBRETTO-001, la mediana del tiempo de inicio fue de 1,9 semanas (rango: 0,7 a 203,9 semanas): 1,7 semanas en pacientes con inmunoterapia previa anti-PD-1/PD-L1 y 4,4 semanas en pacientes que no habían sido tratados con inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1.

En el estudio LIBRETTO-431 se reclutaron pacientes con CPNM avanzado o metastásico. En un total de 1,9 % (3/158) de los pacientes que recibieron selpercatinib se produjo hipersensibilidad, incluida hipersensibilidad de grado 3 en el 0,6 % (1/158) de los pacientes. En un análisis integrado de pacientes con CPNM que recibieron selpercatinib y que fueron tratados previamente con terapia anti-PD-1/PD-L1 en los estudios LIBRETTO-001 y LIBRETTO-431 (N=205), se produjo hipersensibilidad en el 16,6 % de los pacientes, incluida hipersensibilidad \geq grado 3 en el 5,9 % de los pacientes.

En el estudio LIBRETTO-531 se reclutaron pacientes con CMT avanzado o metastásico. En un paciente (0,5 % [1/193]) que recibió selpercatinib se produjo hipersensibilidad. Este único paciente experimentó hipersensibilidad de grado 3.

Retsevm puede requerir la interrupción o modificación de la dosis (ver sección 4.2).

Hemorragias

En el 2,5 % de los pacientes tratados con selpercatinib en los estudios LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 y LIBRETTO-531, se produjeron episodios hemorrágicos de grado ≥ 3 . En LIBRETTO-001, se incluyen 4 pacientes (0,5 %) con episodios hemorrágicos mortales, dos casos de hemorragia cerebral, un caso de hemorragia en el lugar de la traqueostomía y otro caso de hemoptisis. No se reportaron episodios hemorrágicos mortales en pacientes tratados con selpercatinib en LIBRETTO-431 ni LIBRETTO-531. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 34,1 semanas (rango: 0,1 a 234,6 semanas) en LIBRETTO-001, de 16,8 semanas (rango: 1,1 a 94,1 semanas) en LIBRETTO-431, y de 10,7 semanas (rango: 1,0 a 124,1 semanas) en LIBRETTO-531.

El tratamiento con selpercatinib se debe suspender de forma permanente en los pacientes con hemorragia potencialmente mortal o hemorragia grave recurrente (ver sección 4.2).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Población pediátrica

Hubo 3 pacientes <18 años de edad (rango: 15 años-17 años) con CMT con mutación del gen RET en LIBRETTO-001. Hubo 8 pacientes < 18 años de edad (rango: 12 años-17 años) con cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva en LIBRETTO-121. Hubo 1 paciente de 12 años de edad con CMT con mutación del gen RET en LIBRETTO-531. Se han notificado casos de epifisiólisis de la cabeza femoral en pacientes < 18 años de edad tratados con selpercatinib (ver sección 4.4). No se han identificado otros hallazgos de seguridad únicos en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

En el estudio LIBRETTO-001, el 24,7 % de los pacientes que recibieron selpercatinib, tenían una edad entre ≥ 65 años y 74 años, el 8,6 % entre 75 años y 84 años y el 1,0 % ≥ 85 años. En el estudio LIBRETTO-431, el 26,6 % de los pacientes que recibieron selpercatinib, tenían una edad entre

≥65 años y 74 años, el 9,5 % entre 75 años y 84 años y el 1,3 % ≥85 años. En el estudio LIBRETTO-531, el 20,2 % de los pacientes que recibieron selpercatinib tenían una edad entre ≥65 años y 74 años, el 5,2 % entre 75 años y 84 años y ninguno ≥85 años de edad. La frecuencia de acontecimientos adversos graves reportados fue mayor en los pacientes entre ≥65 años y 74 años (58,0 %), 75 años y 84 años (62,5 %), y ≥ 85 años (100,0 %), que en los pacientes <65 años (46,7 %) en el LIBRETTO-001 y, entre ≥65 años y 74 años (38,1 %), 75 años y 84 años (46,7 %), ≥85 años (50,0 %), que en los pacientes <65 años de edad (31,3 %) en el LIBRETTO-431. En LIBRETTO-531 la frecuencia de acontecimientos adversos graves reportados fue mayor en los pacientes entre 75 y 84 años (50 %) que en los pacientes <65 años (20,8 %) y de entre 65 y 74 años (17,9 %).

En el estudio LIBRETTO-001, la frecuencia de acontecimientos adversos que condujo a la suspensión del tratamiento con selpercatinib fue mayor en los pacientes entre 65 años y 74 años (10,1 %), 75 años y 84 años (19,4 %) y ≥85 años (37,5 %), que en los pacientes <65 años (7,6 %). En el estudio LIBRETTO-431, la frecuencia de acontecimientos adversos que condujo a la suspensión del tratamiento con selpercatinib fue mayor en los pacientes entre 65 años y 74 años (14,3 %), 75 años y 84 años (20,0 %) que en los pacientes <65 años de edad (7,1 %). Ningún paciente ≥85 años de edad suspendió el tratamiento con selpercatinib a causa de acontecimientos adversos. En LIBRETTO-531, la frecuencia de acontecimientos adversos que condujo a la suspensión del tratamiento con selpercatinib fue mayor en los pacientes entre 75 años y 84 años (10 %), y ≥65 años y 74 años (7,7 %) que en los pacientes <65 años de edad (3,5 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han establecido los síntomas de sobredosis. En caso de que se sospeche de una sobredosis, se deben proporcionar medidas de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EX22

Mecanismo de acción

Selpercatinib es un inhibidor del receptor tirosina quinasa RET (reordenamiento durante la transfección). Selpercatinib inhibe la forma nativa de RET y múltiples isoformas del gen RET mutadas, así como a VEGFR1 y a VEGFR3 con valores de IC₅₀ que van de 0,92 nM a 67,8 nM. En otros ensayos enzimáticos, selpercatinib también inhibió a FGFR 1, 2 y 3 en concentraciones más altas que aún fueron clínicamente alcanzables. En un ensayo de afinidad a la concentración de 1 μM de selpercatinib, se observó una actividad de unión antagonista significativa (>50 %) para el transportador 5-HT (serotonina) (70,2 % antagonista) y el adrenorreceptor α_{2C} (51,7 % de antagonista). La concentración de 1 μM es aproximadamente 7 veces mayor que la máxima concentración plasmática libre a la dosis eficaz de selpercatinib.

Ciertas mutaciones puntuales en el gen RET o los reordenamientos cromosómicos que implican fusiones de RET con varios genes acompañantes pueden dar lugar a proteínas de fusión quiméricas de RET activadas que pueden actuar como impulsores oncogénicos al promover la proliferación celular de las líneas celulares tumorales. En modelos tumorales *in vitro* e *in vivo*, selpercatinib demostró actividad antitumoral en células que albergaban activación constitutiva de la proteína RET resultante de fusiones y mutaciones de genes, entre ellas la RET CCDC6, la RET KIF5B, la RET V804M y la

RET M918T. Además, selpercatinib mostró actividad antitumoral en ratones implantados intracranalmente con xenoinjertos de pacientes con tumor con fusión del gen RET positiva.

Propiedades farmacodinámicas

Electrofisiología cardíaca

En un estudio exhaustivo del QT con control positivo en 32 sujetos sanos, no se detectó ningún cambio importante en el intervalo QTcF (es decir, >20 ms) a concentraciones de selpercatinib similares a las observadas con un esquema de dosis terapéutica. Un análisis de exposición-respuesta indicó que las concentraciones supratrapéuticas, podrían conducir a un aumento del QTc >20 ms. En pacientes que recibieron selpercatinib, se ha notificado prolongación del intervalo QT. Por tanto, puede ser necesario interrumpir o modificar la dosis en los pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia de Retsevmo se evaluó en pacientes adultos con CPNM avanzado con fusión del gen RET positiva, cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET positiva, otros tumores sólidos con fusión del gen RET positiva, y en pacientes adultos y adolescentes con CMT con mutación del gen RET que participaron en un estudio clínico de fase 1/2, multicéntrico, abierto y de un solo grupo: Estudio LIBRETTO 001. La eficacia de Retsevmo en CPNM con fusión del gen RET positiva fue confirmada en el estudio Libretto-431 de fase 3 (ver sección CPNM con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo). La eficacia de Retsevmo en CMT con mutación del gen RET fue confirmada en el estudio de fase 3 LIBRETTO-531 (ver sección Cáncer medular de tiroides (CMT) con mutación del gen RET sin tratamiento previo con vandetanib y cabozantinib).

El estudio LIBRETTO-001 incluyó dos partes: fase 1 (escalado de la dosis) y fase 2 (expansión de la dosis). El objetivo principal de la parte del estudio fase 1 fue determinar la dosis de selpercatinib recomendada para la fase 2. El objetivo primario de la fase 2 fue evaluar la actividad antitumoral de selpercatinib mediante la determinación de la tasa de respuesta objetiva (*objective response rate*, ORR por sus siglas en inglés), según lo evaluado por el comité de revisión independiente. Se reclutaron pacientes con enfermedad medible o no medible determinada por RECIST 1.1, con evidencia de una alteración del gen RET en el tumor. Los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) fueron elegibles si se encontraban estables, mientras que los pacientes sintomáticos con un tumor primario en el SNC, metástasis, carcinomatosis leptomeningea o compresión de la médula espinal fueron excluidos. Se excluyeron los pacientes con dependencia oncogénica primaria conocida que no fuese RET, enfermedad cardiovascular activa clínicamente significativa o antecedentes de infarto de miocardio e intervalo QTcF >470 ms.

Los pacientes de la parte fase 2 del estudio recibieron Retsevmo 160 mg por vía oral dos veces al día hasta desarrollar toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. La identificación de una alteración del gen RET se determinó prospectivamente en laboratorios locales mediante secuenciación masiva (*next generation sequencing*, NGS por sus siglas en inglés), reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR por sus siglas en inglés) o hibridación fluorescente *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH por sus siglas en inglés). La medida de la variable primaria de eficacia fue la ORR conforme a RECIST v1.1, determinada por un comité de revisión independiente ciego (*independent review committee*, IRC por sus siglas en inglés). Las variables secundarias de eficacia incluían la duración de la respuesta (*duration of response*, DOR por sus siglas en inglés), la supervivencia libre de progresión (*progression-free survival*, PFS, por sus siglas en inglés) y la supervivencia global (*overall survival*, OS, por sus siglas en inglés).

CPNM con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo

LIBRETTO-431

La eficacia de Retsevmo en el CPNM con fusión del gen RET positiva fue confirmada en LIBRETTO-431, un estudio comparativo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y abierto, que comparó selpercatinib con el tratamiento basado en platino y pemetrexed con o sin pembrolizumab en pacientes con CPNM avanzado o metastásico con fusión de RET positiva. Los pacientes adultos con CPNM confirmado

histológicamente, irresecable, localmente avanzado o metastásico sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica fueron elegibles. También fueron elegibles los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante o neoadyuvante si la última dosis de tratamiento sistémico se completó al menos 6 meses antes de la aleatorización. Los pacientes recibieron 160 mg de selpercatinib dos veces al día (dosis inicial) o terapia con platino y pemetrexed con o sin pembrolizumab. Los pacientes fueron estratificados según la región geográfica (Asia oriental vs. otros lugares), el estado con respecto a las metástasis cerebrales evaluadas por el investigador al inicio del estudio (ausente o desconocido frente a presentes) y si el investigador tenía la intención (antes de la aleatorización) de tratar al paciente con o sin pembrolizumab. La medida de la variable primaria de eficacia fue la PFS según RECIST 1.1 por revisión central independiente enmascarada (*blinded independent central review*, BICR por sus siglas en inglés). Las variables secundarias de eficacia incluían la OS, la ORR/DOR/tasa de control de la enfermedad (*disease control rate*, DCR por sus siglas en inglés) por el BICR, la ORR/DOR intracraneal por el BICR y el tiempo transcurrido hasta el deterioro de los síntomas pulmonares por el Cuestionario de evaluación de los síntomas (*Symptom Assessment Questionnaire*, SAQ por sus siglas en inglés) de CPNM.

De los 261 pacientes reclutados y aleatorizados en la población del estudio LIBRETTO-431 con intención de tratar (*intention to treat*, ITT por sus siglas en inglés), 212 se estratificaron en función de si el investigador tenía la intención de que el paciente recibiera pembrolizumab (antes de la aleatorización), para formar la población ITT-pembrolizumab. En la población ITT-pembrolizumab, 129 pacientes recibieron selpercatinib y 83 recibieron quimioterapia con pemetrexed basada en platino y pembrolizumab. La mediana de edad de los pacientes de la población ITT-pembrolizumab fue de 61,5 años (rango de 31 a 84 años). El 53,3 % de los pacientes eran mujeres. El 41,3 % de los pacientes eran blancos, el 56,3 % eran asiáticos y el 1 % eran negros. El 67,9 % nunca había fumado. En la población ITT-pembrolizumab, el 93 % tenía enfermedad metastásica y el 20,3 % de los pacientes tenían metástasis en el SNC al inicio del estudio. El estado funcional ECOG fue de 0-1 (96,7 %) o 2 (3,3 %). El gen de fusión más común fue KIF5B (44,8 %), seguido de CCDC6 (9,9 %). El estudio cumplió con su objetivo primario de mejorar la PFS tanto en la población ITT-pembrolizumab como en la población ITT. Los resultados primarios de eficacia para la población ITT-pembrolizumab en pacientes con CPNM con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo se resumen en la tabla 4 y figura 1.

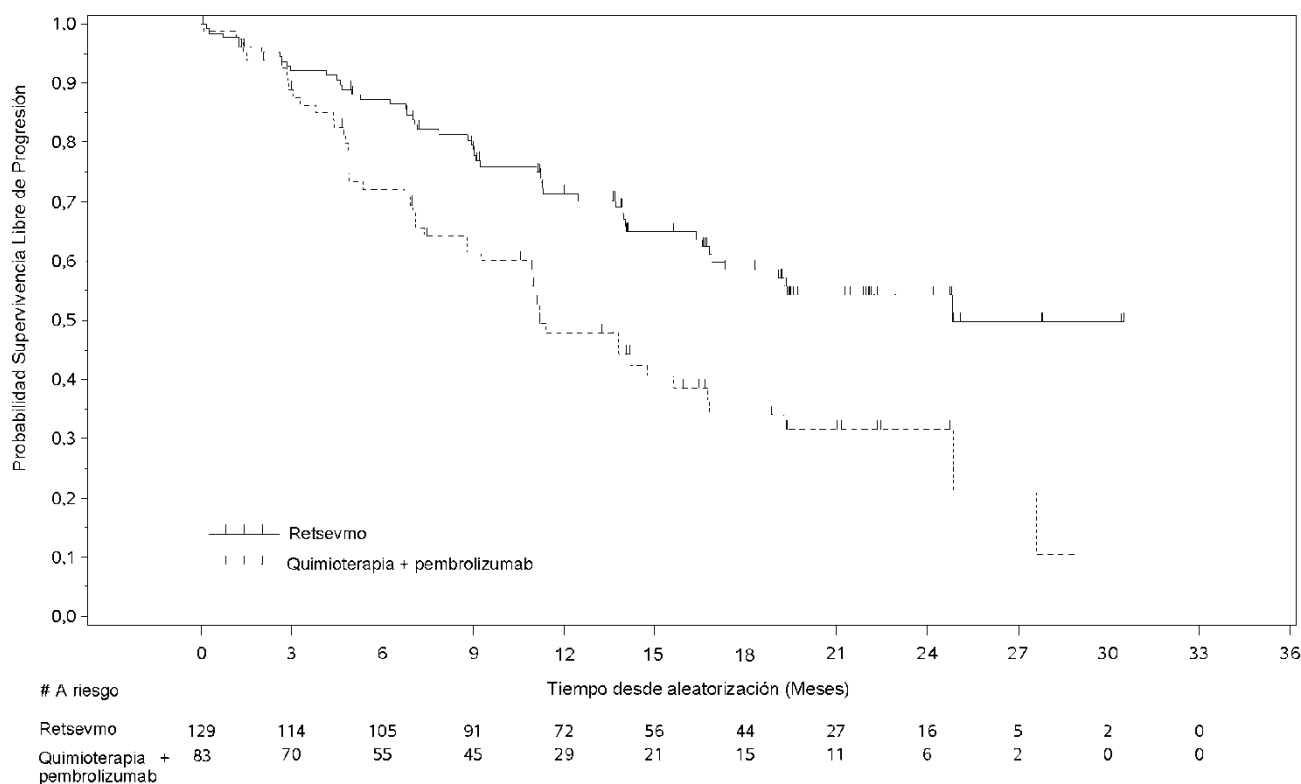
Tabla 4 LIBRETTO-431: Resumen de los datos de eficacia (evaluación BICR, población ITT-pembrolizumab)

| | Selpercatinib | Control (quimioterapia con pemetrexed basada en platino con pembrolizumab) |
|---|----------------------|---|
| Supervivencia libre de progresión | N = 129 | N = 83 |
| Mediana [meses] (IC 95 %) | 24,84 (16,89; NE) | 11,17 (8,77; 16,76) |
| Hazard ratio (IC 95 %) | 0,465 (0,309; 0,699) | |
| Valor p del rango logarítmico estratificado | 0,0002 | |
| Tasa de PFS 24 meses (%) (IC 95 %) | 54,2 (43,6; 63,6) | 31,6 (20,1; 43,7) |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | | |
| % (IC 95 %) | 83,7 (76,2; 89,6) | 65,1 (53,8; 75,2) |
| n respuesta completa (%) | 9 (7,0) | 5 (6,0) |
| n respuesta parcial (%) | 99 (76,7) | 49 (59,0) |
| Duración de la respuesta* | | |
| Mediana [meses] (IC 95 %) | 24,18 (17,94; NE) | 11,47 (9,66; 23,26) |
| Tasa (%) de pacientes con duración de la respuesta | | |
| 24 meses (IC 95 %) | 59,6 (47,5; 69,8) | 22,8 (6,3; 45,5) |

IC = intervalo de confianza, NE = no estimable, RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial

*La mediana de duración del seguimiento fue de 17,97 meses (percentil 25º, 75º: 12,32; 21,03) en el grupo de selpercatinib y 14,55 meses (percentil 25º, 75º: 9,69; 20,73) en el grupo control.
Fecha de corte de los datos: 1 de mayo 2023

Figura 1. LIBRETTO-431: gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (evaluación BICR, población ITT-pembrolizumab)



Fecha de corte de los datos: 1 de mayo 2023

La SG no era madura en el momento del análisis primario de PFS. En un análisis intermedio descriptivo actualizado de la SG (43 % de los eventos de SG preespecificados necesarios para el análisis final, con fecha de corte de los datos 1 de mayo de 2024), en la población ITT, se observaron 75 eventos en los dos grupos y el hazard ratio (HR) fue de 1,259 [IC del 95 %: 0,777; 2,040]; $p=0,3496$). A los 30 meses, la supervivencia global estimada fue del 71 % (IC del 95 %: 63; 78) y del 76 % (IC del 95 %: 66; 84) en el grupo de selpercatinib y en el grupo control, respectivamente. La SG se puede ver afectada por el desequilibrio en los tratamientos posteriores a la progresión. De los 68 pacientes del grupo control que presentaron progresión de la enfermedad, 50 pacientes (74 %) recibieron selpercatinib en el momento de la progresión. De los 71 pacientes del grupo de selpercatinib que presentaron progresión de la enfermedad, 16 (23 %) recibieron quimioterapia y/o tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario, y 44 (62 %) continuaron recibiendo selpercatinib.

En la población ITT-pembrolizumab, selpercatinib retrasó significativamente el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas de CPNM notificados por el paciente, medido por la puntuación total del CPNM-SAQ (aumento de 2 puntos \geq en comparación con el grupo control (HR: 0,34 [IC 95 %: 0,20; 0,55]; no se alcanzó la mediana de tiempo para el grupo de selpercatinib frente a 1,9 meses [IC 95 %: 0,7; 6,6]) para el grupo control. Además, selpercatinib retrasó significativamente el tiempo hasta la confirmación del deterioro de la función física y mantuvo la calidad de vida general a lo largo del tiempo.

LIBRETTO-001

De los 362 pacientes con CPNM con fusión del gen RET positiva que participaron en LIBRETTO - 001, 69 no habían recibido tratamiento previo. La mediana de edad fue de 63 años (rango 23 años a 92 años). El 62,3 % de los pacientes eran mujeres. El 69,6 % de los pacientes eran blancos, el 18,8 % eran asiáticos, el 5,8 % eran negros y el 69,6 % nunca habían fumado. La mayoría

de los pacientes (98,6 %) tenían enfermedad metastásica en el momento del reclutamiento y el 23,2 % tenían metástasis en el SNC al inicio, según la evaluación del investigador. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (94,2 %) o 2 (5,8 %). El gen de fusión más común fue KIF5B (69,6 %), seguido de CCDC6 (14,5 %) y después NCOA4 (1,4 %). Los resultados de eficacia para pacientes con CPNM con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo se resumen en la tabla 5.

Tabla 5 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

| | Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC |
|---|---|
| N | 69 |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | |
| % (IC 95 %) | 82,6 (71,6; 90,7) |
| n respuesta completa (%) | 5 (7,2) |
| n respuesta parcial (%) | 52 (75,4) |
| Duración de la respuesta (meses)* | |
| Mediana (IC 95 %) | 20,23 (15,4; 29,5) |
| Tasa (%) de pacientes con duración de la respuesta | |
| ≥ 6 meses (IC 95 %) | 87,5 (75,5; 93,8) |
| ≥ 12 meses (IC 95 %) | 66,7 (52,4; 77,6) |

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial

*La mediana de duración del seguimiento fue de 37,09 meses (percentil 25º, 75º: 24,0; 45,1)

Fecha de corte de los datos: 13 de enero 2023

CPNM con fusión del gen RET positiva previamente tratado

Un total de 247 pacientes habían recibido quimioterapia previa basada en platino en el estudio LIBRETTO-001. La mediana de edad fue de 61 años (rango 23 años a 81 años). El 56,7 % de los pacientes eran mujeres. El 43,7 % de los pacientes eran blancos, el 47,8 % eran asiáticos, el 4,9 % eran negros y el 66,8 % nunca habían fumado. La mayoría de los pacientes (98,8 %) tenían enfermedad metastásica en el momento del reclutamiento y el 31,2 % tenían metástasis en el SNC al inicio, según la evaluación del investigador. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (97,1 %) o 2 (2,8 %). El gen de fusión más común fue KIF5B (61,9 %), seguido de CCDC6 (21,5 %) y después NCOA4 (2,0 %). La mediana del número de terapias sistémicas previas fue de 2 (rango 1-15) y el 43,3 % (n = 107/247) recibió 3 o más tratamientos sistémicos previos; los tratamientos previos incluyeron terapia anti PD1/PD-L1 (58,3 %), inhibidor multi quinasa (*multi-kinase inhibitor*, MKI por sus siglas en inglés) (31,6 %) y taxanos (41,3 %); el 39,3 % tuvo otro tratamiento sistémico. Los resultados de eficacia para pacientes con CPNM con fusión del gen RET positiva previamente tratado se resumen en la tabla 6.

Tabla 6 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

| | Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC |
|---|---|
| N | 247 |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | |
| % (IC 95 %) | 61,5 (55,2; 67,6) |
| n respuesta completa (%) | 20 (8,1) |
| n respuesta parcial (%) | 132 (53,4) |
| Duración de la respuesta (meses)* | |
| Mediana (IC 95 %) | 31,6 (20,4; 42,3) |
| Tasa (%) de pacientes con duración de la respuesta | |
| ≥ 6 meses (IC 95 %) | 87,0 (80,4; 91,5) |
| ≥ 12 meses (IC 95 %) | 73,0 (65,0; 79,5) |

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial

*La mediana de duración del seguimiento fue de 39,52 meses (percentil 25º, 75º: 24,6; 45,0)

Fecha de corte de los datos: 13 de enero 2023

Respuestas en SNC en pacientes con CPNM con fusión del gen RET positiva

En el estudio LIBRETTO-431, la ORR del SNC evaluada por el BICR fue del 82,4 % (14/17; IC 95 %: 56,6; 96,2) en los 17 pacientes tratados con selpercatinib con metástasis cerebrales medibles al inicio del estudio, frente al 58,3 % (7/12; IC 95 %: 27,7 a 84,4) en los 12 pacientes del grupo control de la población ITT-pembrolizumab. Se observó RC en 6/17 (35,3 %) de los pacientes del grupo de selpercatinib frente a 2/12 (16,7 %) pacientes del grupo control. Con una mediana de tiempo de seguimiento para la DOR de 9,92 meses (IC 95 %: 7,66; 18,10) en el grupo de selpercatinib y de 12,68 meses (IC 95 %: 2,79; NE) en el grupo control, la mediana de DOR no fue alcanzada para selpercatinib (IC 95 %: 7,62; NE) en comparación con 13,4 meses (IC 95 %: 3,45; NE) para el control. En 192 pacientes con escáner intracraneal inicial disponible, el hazard ratio específico del tiempo transcurrido hasta la progresión en SNC, evaluado por el BICR, fue de 0,28; IC 95 %: 0,12; 0,68 (HR de 0,17; IC 95 %: 0,04; 0,69 para 150 pacientes sin metástasis intracraneales al inicio y HR de 0,61; IC 95 %: 0,19, 1,92 para 42 pacientes con metástasis intracraneales al inicio). 8 pacientes (6,7 %) en el grupo de selpercatinib tuvieron un primer episodio de progresión en SNC en comparación con 13 pacientes (18,1 %) en el grupo control.

La ORR del SNC evaluada por el IRC fue del 84,6 % (22/26; IC 95 %: 65,1; 95,6) en 26 pacientes con enfermedad medible en el estudio LIBRETTO-001. Se observó RC en 7 pacientes (26,9 %) y RP en 15 pacientes (57,5 %). La mediana de DOR del SNC fue de 9,36 meses (IC 95 %: 7,4; 15,3).

Cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo

De los pacientes con cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva que no habían recibido terapia sistémica distinta del yodo radiactivo, e incluidos en el LIBRETO 001, 24 pacientes tuvieron la oportunidad de ser evaluados durante al menos 6 meses y fueron considerados elegibles para la evaluación de la eficacia. La mediana de edad fue de 60,5 años (rango de 20 a 84 años). El 58,3 % de los pacientes eran varones. El 75 % de los pacientes eran blancos. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (95,8 %) o 2 (4,2 %). El 100 % de los pacientes tenían antecedentes de enfermedad metastásica. 22 de los 24 pacientes (91,7 %) recibieron yodo radiactivo previo a la inclusión y por tanto fueron considerados refractarios al yodo radiactivo. Las diferentes histologías representadas en los 24 pacientes incluyeron: papilar (n=23) y pobremente diferenciada (n=1). El gen de fusión más común fue el CCDC6 (62,5 %), seguido por el NCOA4 (29,2 %). Los resultados de eficacia de los pacientes con cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo se resumen en la tabla 7.

Tabla 7 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

| | Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC |
|---|---|
| N | 24 |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | |
| % (IC 95 %) | 95,8 (78,9; 99,9) |
| n respuesta completa (%) | 5 (20,8) |
| n respuesta parcial (%) | 18 (75,0) |
| Duración de la respuesta (meses)* | |
| Mediana (IC 95 %) | NE (42,8; NE) |
| Tasa (%) de pacientes con duración de la respuesta | |
| ≥ 12 meses (IC 95 %) | 100,0 (100,0; 100,0) |
| ≥ 24 meses (IC 95 %) | 94,4 (66,6; 99,2) |
| ≥ 36 meses (IC 95 %) | 88,9 (62,4; 97,1) |

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no estimable, RP = respuesta parcial

*La mediana de duración del seguimiento fue de 54,80 meses (percentil 25°, 75°: 32,3; 62,5)

Fecha de corte de los datos: 14 de febrero de 2025

Cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva previamente tratado

De los pacientes con cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva previamente tratados con terapia sistémica distinta del yodo radiactivo, e incluidos en el LIBRETTO-001, 41 pacientes tuvieron la oportunidad de ser evaluados por lo menos durante 6 meses y fueron considerados elegibles para la evaluación de la eficacia. La mediana de edad fue de 58 años (rango de 25 a 88 años). El 43,9 % de los pacientes eran varones. El 58,5 % de los pacientes eran blancos, mientras que el 29,3 % eran asiáticos y el 7,3 % eran negros. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (92,7 %) o 2 (7,3 %). El 100 % de los pacientes tenía enfermedad metastásica. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 tratamientos sistémicos previos (rango: 1-7). Los tratamientos previos más frecuentes incluían yodo radiactivo (73,2 %), MKI (85,4 %). El 9,8 % tuvo otros tratamientos sistémicos. Las diferentes histologías representadas en los 41 pacientes incluyeron: papilar (n = 31), pobremente diferenciado (n = 5), anaplásica (n = 4), y célula de Hurthle (n = 1). El gen de fusión más común fue el CCDC6 (61,0 %) seguido por el NCOA4 (19,5 %).

Los resultados de eficacia para el cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva previamente tratado se resumen en la tabla 8.

Tabla 8 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

| | Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC |
|---|---|
| N | 41 |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | |
| % (IC 95 %) | 85,4 (70,8; 94,4) |
| n respuesta completa (%) | 5 (12,2) |
| n respuesta parcial (%) | 30 (73,2) |
| Duración de la respuesta (meses)* | |
| Mediana (IC 95 %) | 26,7 (12,1; NE) |
| Tasa (%) de pacientes con duración de la respuesta | |
| ≥ 12 meses (IC 95 %) | 71,7 (52,4; 84,2) |
| ≥ 24 meses (IC 95 %) | 50,7 (30,4; 67,8) |

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no estimable, RP = respuesta parcial

*La mediana de duración del seguimiento fue de 33,87 meses (percentil 25°, 75°: 12,9; 44,8)

Fecha de corte de los datos: 13 de enero de 2023

LIBRETTO-531

La eficacia de Retsevmo en CMT con mutación del gen RET fue confirmada en LIBRETTO-531, un estudio comparativo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y abierto, que comparó selpercatinib con la elección del médico entre cabozantinib o vandetanib en pacientes con CMT con mutación del gen RET progresivo, avanzado, no tratados con un inhibidor de quinasa. Los pacientes adultos o adolescentes con CMT confirmado histológicamente, irresecable, localmente avanzado o metastásico sin tratamiento previo con un inhibidor de quinasa fueron elegibles. Los pacientes recibieron 160 mg de selpercatinib dos veces al día (dosis inicial) o la elección del médico entre cabozantinib (140 mg una vez al día) o vandetanib (300 mg una vez al día). Los pacientes fueron estratificados según la mutación RET (M918T vs. otras), y el tratamiento propuesto si se aleatoriza al grupo control (cabozantinib vs. vandetanib). La medida de la variable primaria de eficacia fue la PFS según RECIST 1.1 por el BICR. Las principales variables secundarias de eficacia incluían supervivencia sin fracaso del tratamiento (*treatment failure-free survival*, TFFS por sus siglas en inglés) y tolerabilidad comparativa, y otras variables secundarias de eficacia incluían la SG y ORR/DOR por el BICR.

De los 291 pacientes reclutados y aleatorizados en LIBRETTO-531 para formar la población ITT, 193 fueron aleatorizados al grupo de selpercatinib, y 98 fueron aleatorizados al grupo control. De los 98 pacientes aleatorizados al grupo control, 73 fueron estratificados a cabozantinib, y 25 fueron estratificados a vandetanib. La mediana de edad de los pacientes de la población ITT fue de 55 años (rango: 12 a 84 años). El 37,1 % de los pacientes eran mujeres. El 69,4 % de los pacientes eran blancos, el 27,7 % eran asiáticos, el 2,9 % eran negros. La mayoría de los pacientes (77 %) tenía enfermedad metastásica en el momento del reclutamiento. El estado funcional ECOG fue de 0-1 (98,3 %) o 2 (1 %). La mutación más común fue M918T (62,5 %). El estudio cumplió con su objetivo primario de mejorar la PFS en la población ITT. Los resultados de eficacia para la población ITT se resumen en la tabla 9 y figura 2.

Tabla 9 LIBRETTO-531: Resumen de los datos de eficacia (evaluación BICR, población ITT)

| | Selpercatinib | Control (cabozantinib o vandetanib) |
|---|----------------------|--|
| Supervivencia libre de progresión | N = 193 | N = 98 |
| Mediana [meses] (IC 95 %) | NE (NE; NE) | 16,76 (12,22; 25,10) |
| Hazard ratio (IC 95 %) | 0,280 (0,165; 0,475) | |
| Valor p del rango logarítmico estratificado | <0,0001 | |
| Tasa de PFS 30 meses (%) IC 95 % | 76,4 (66,5; 83,8) | 24,8 (6,9; 48,3) |
| Supervivencia sin fracaso del tratamiento* | N = 193 | N = 98 |
| Mediana [meses] (IC 95 %) | NE (NE; NE) | 13,93 (11,27; 25,10) |
| Hazard ratio (IC 95 %) | 0,254 (0,153; 0,423) | |
| Valor p del rango logarítmico estratificado | <0,0001 | |
| Tasa de TFFS 30 meses (%) IC 95 % | 75,8 (65,9; 83,2) | 25,3 (7,2; 48,8) |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | | |
| % (IC 95 %) | 69,4 (62,4; 75,8) | 38,8 (29,1; 49,2) |
| n respuesta completa (%) | 23 (11,9) | 4 (4,1) |
| n respuesta parcial (%) | 111 (57,5) | 34 (34,7) |
| Duración de la respuesta[#] | | |
| Mediana [meses] (IC 95 %) | NE (NE; NE) | 16,56 (10,41; NE) |
| Tasa (%) de pacientes con duración de la respuesta | | |
| ≥ 24 meses (IC 95 %) | 79,1 (66,9; 87,2) | NE (NE; NE) |

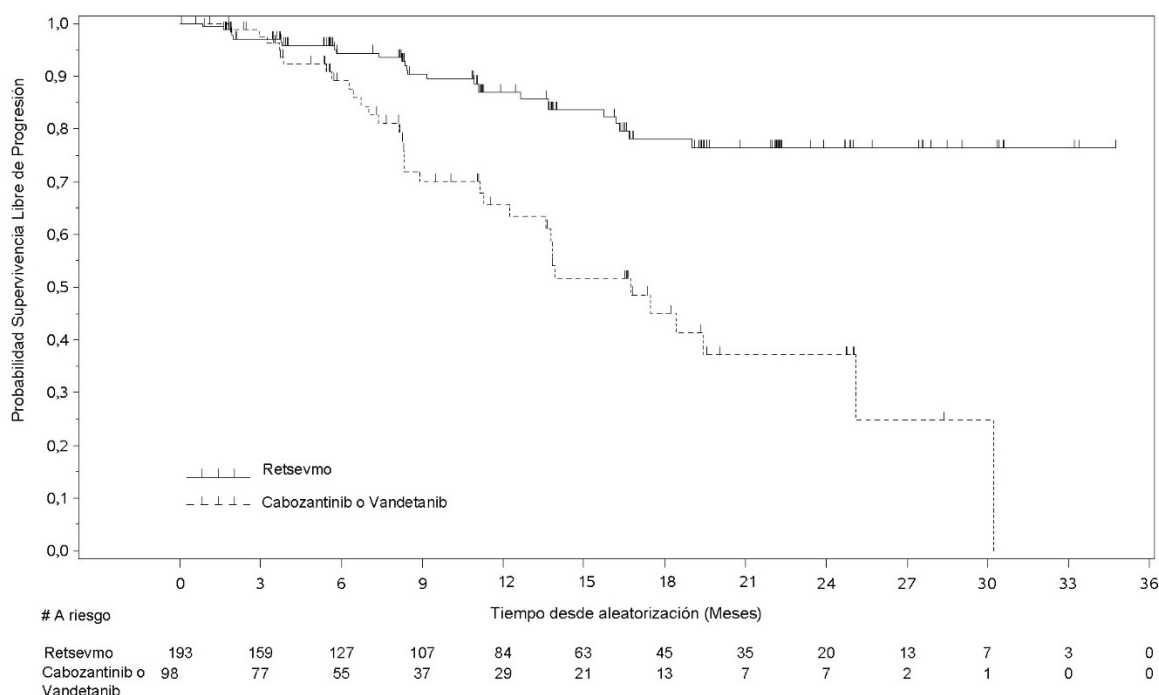
IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no estimable, RP = respuesta parcial

*Supervivencia sin fracaso del tratamiento se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de: progresión radiográfica documentada de la enfermedad según RECIST 1.1, o toxicidad inaceptable que lleve a la interrupción del tratamiento según la evaluación del investigador, o muerte por cualquier causa.

[#]La mediana de duración del seguimiento fue de 11,14 meses (percentil 25°, 75°: 5,62; 16,62) en el grupo de selpercatinib y 12,81 meses (percentil 25°, 75°: 6,34; 15,51) en el grupo control.

Fecha de corte de los datos: 22 de mayo de 2023

Figura 2. LIBRETTO-531: gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (evaluación BICR, población ITT)



Fecha de corte de los datos: 22 de mayo de 2023

En el momento del análisis primario de PFS, se observaron 18 episodios de SG en los dos grupos. En la población ITT, el HR de SG fue de 0,374 ([IC 95 %: 0,147; 0,949]). La tasa de censura fue del 95,9 % en el grupo de selpercatinib y del 89,8 % en el grupo control.

La tolerabilidad comparativa se evaluó en 242 pacientes (grupo de selpercatinib, N = 161; grupo de control, N = 81). El grupo de selpercatinib tuvo una menor proporción estadísticamente significativa de tiempo de tratamiento en el que los pacientes notificaron “alta molestia por efectos secundarios” (8 %) que el grupo de control (24 %) (IC 95 %: -23 %, -10 %, $p < 0,0001$) según la respuesta al ítem GP5 del *Functional Assessment of Cancer Therapy* como 3 “bastante” o 4 “mucho”.

En un análisis de SG posterior, con una fecha de corte de los datos 11 de marzo de 2024, se observaron 26 episodios en los dos grupos y el HR fue de 0,275 (IC 95 %: 0,124; 0,608). El HR de PFS para este análisis fue de 0,202 (IC 95 %: 0,128; 0,320) y la ORR para selpercatinib fue del 82,4 % en comparación con el 43,9 % para el grupo control.

LIBRETTO-001

De los 324 pacientes con CMT con mutación del gen RET que participaron en LIBRETTO-001, 143 no habían recibido tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib. De estos, 116 no habían recibido otro tratamiento sistémico previo y 27 habían recibido previamente otro tratamiento sistémico. Entre los pacientes sin tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib, la mediana de edad fue de 57 años (rango de 15 a 87 años). 2 pacientes (1,4 %) tenían < 18 años. El 58,0 % de los pacientes eran varones. El 86,7 % de los pacientes eran blancos, el 5,6 % eran asiáticos, el 1,4 % eran negros. La mayoría de los pacientes (97,9 %) tenían enfermedad metastásica en el momento del reclutamiento. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (95,9 %) o 2 (4,2 %). La mutación más común fue la M918T (60,1 %), seguida de las mutaciones de cisteína extracelular (23,8 %). Los resultados de eficacia para pacientes con CMT con mutación del gen RET sin tratamiento previo con cabozantinib y vandetanib se resumen en la tabla 10.

Tabla 10 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

| | Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC |
|---|---|
| N | 143 |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | |
| % (IC 95 %) | 82,5 (75,3; 88,4) |
| n respuesta completa (%) | 34 (23,8) |
| n respuesta parcial (%) | 84 (58,7) |
| Duración de la respuesta (meses)* | |
| Mediana (IC 95 %) | NE (51,3, NE) |
| Tasa (%) de duración de la respuesta | |
| ≥ 12 meses (IC 95 %) | 91,4 (84,6; 95,3) |
| ≥ 24 meses (IC 95 %) | 84,1 (75,9; 89,7) |

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no evaluable, RP = respuesta parcial

*La mediana de la duración del seguimiento fue de 39,4 meses (percentil 25º, 75º: 32,3; 45,4).

Fecha de corte de los datos 13 de enero de 2023

Cáncer medular de tiroides con mutación del gen RET previamente tratado

De los pacientes con CMT con mutación del gen RET incluidos en el LIBRETTO-001, 152 fueron previamente tratados con cabozantinib y/o vandetanib, y considerados elegibles para la evaluación de la eficacia. La mediana de edad fue de 58 años (rango de 17 a 90 años); 1 paciente (0,7 %) tenía < 18 años. El 63,8 % de los pacientes eran varones. El 90,1 % de los pacientes eran blancos, mientras que el 1,3 % eran asiáticos, y el 1,3 % negros. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (92,7 %) o 2 (7,2 %). El 98,0 % de los pacientes tenían enfermedad metastásica. La mutación más común fue la M918T (65,1 %), seguida de las mutaciones de cisteína extracelular (15,8 %). El 100 % (n = 152) de los pacientes recibieron tratamiento sistémico previo con una mediana de 2 tratamientos sistémicos previos y el 27,6 % (n = 42) recibieron 3 o más tratamientos sistémicos previos. Los resultados de eficacia del CMT con mutación del gen RET tratado previamente se resumen en la tabla 11.

Tabla 11 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

| | Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC |
|---|---|
| N | 152 |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | |
| % (IC 95 %) | 77,6 (70,2; 84,0) |
| n respuesta completa (%) | 19 (12,5) |
| n respuesta parcial (%) | 99 (65,1) |
| Duración de la respuesta (meses)* | |
| Mediana (IC 95 %) | 45,3 (33,6; NE) |
| Tasa (%) de duración de la respuesta | |
| ≥ 12 meses (IC 95 %) | 83,0 (74,6; 88,8) |
| ≥ 24 meses (IC 95 %) | 66,4 (56,3; 74,7) |

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no evaluable, RP = respuesta parcial

*La mediana de la duración del seguimiento fue de 38,3 meses (percentil 25º, 75º: 23,0; 46,1).

Fecha de corte de los datos 13 de enero de 2023

Otros tumores sólidos con fusión del gen RET positiva

La eficacia se evaluó en 75 pacientes con tumores con fusión del gen RET positiva distintos del CPNM y del cáncer de tiroides, con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento sistémico previo, o que no disponían de opciones terapéuticas alternativas satisfactorias. La mediana de edad fue de 59 años (rango de 21 a 92); el 50,7 % eran mujeres; el 60,0 % eran blancos, el 34,7 %

asiáticos y el 4,0 % negros; el estado funcional ECOG fue 0-1 (90,6 %) o 2 (9,3 %) y el 96,0 % de los pacientes tenían enfermedad metastásica. Sesenta y nueve pacientes (92,0 %) recibieron tratamiento sistémico previo, con una mediana de 2 tratamientos sistémicos previos (rango de 0 a 9) y el 36,0 % recibió 3 o más tratamientos sistémicos previos. Ningún paciente había sido tratado previamente con un inhibidor selectivo de RET. Los tumores más frecuentes fueron los de colon (29,3 %), páncreas (24,0 %), glándula salival (6,7 %), sarcoma (6,7 %) y colangiocarcinoma (6,7 %). Las fusiones más frecuentes fueron NCOA4 (38,7 %), CCDC6 (20,0 %) y KIF5B (8,0 %). Los resultados de eficacia para los tumores sólidos con fusión del gen RET positiva distintos del CPNM y el cáncer de tiroides se resumen en la tabla 12 y tabla 13.

Tabla 12 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

| | Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC |
|---|---|
| N | 75 |
| Respuesta objetiva (RC + RP) | |
| % (IC 95 %) | 46,7 (35,1; 58,6) |
| Respuesta completa n (%) | 4 (5,3) |
| Respuesta parcial n (%) | 31 (41,3) |
| Duración de la respuesta (meses)* | |
| Mediana (IC 95 %) | 24,54 (11,2; 49,1) |
| Tasa (%) de duración de la respuesta | |
| ≥ 6 meses (IC 95 %) | 82,0 (64,2; 91,5) |
| ≥ 12 meses (IC 95 %) | 68,6 (49,3; 81,8) |
| ≥ 24 meses (IC 95 %) | 52,5 (32,6; 69,0) |
| ≥ 36 meses (IC 95 %) | 43,3 (24,0; 61,1) |

*La mediana de la duración del seguimiento fue de 32,23 meses (percentil 25º, 75º: 13;3; 50,8)

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no evaluable, RP = respuesta parcial

Fecha de corte de los datos 14 de febrero de 2025

Tabla 13 LIBRETTO-001: Respuesta objetiva y duración de la respuesta por tipo de tumor

| Tipo de tumor | Pacientes (N = 75) | ORR (evaluación IRC) | | DR Rango (meses) |
|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|
| | | n (%) | IC 95 % | |
| Colorrectal | 22 | 10 (45,5) | 24,4; 67,8 | 4,63; 36,14+ |
| Páncreas | 18 | 9 (50,0) | 26,0; 74,0, | 2,50; 52,14 |
| Glándula salival | 5 | 3 (60,0) | 14,7; 94,7 | 5,72; 37,19 |
| Colangiocarcinoma | 5 | 2 (40,0) | 5,3; 85,3 | 7,36; 14,82 |
| Sarcoma | 5 | 2 (40,0) | 5,3; 85,3 | 3,71; 56,51+ |
| Carcinoma de la piel | 3 | 1 (33,3) | 0,8; 90,6 | 27,14 |
| Cáncer primario desconocido | 3 | 1 (33,3) | 0,8; 90,6 | 9,23 |
| Mama | 2 | RP; RC | 15,8; 100,0 | 2,30+; 17,28 |
| Xantogranuloma | 2 | NE; NE ^a | 0,0; 84,2 | NA |
| Carcinoide | 1 | RP | 2,5; 100,0 | 49,08 |
| Ovario | 1 | RP | 2,5; 100,0 | 28,55+ |

| | | | | |
|--------------------------------------|---|----|------------|--------|
| Carcinosarcoma pulmonar | 1 | NE | 0,0; 97,5 | NA |
| Neuroendocrino rectal | 1 | NE | 0,0; 97,5 | NA |
| Intestino delgado | 1 | RC | 2,5; 100,0 | 24,54 |
| Neuroendocrino | 1 | RP | 2,5; 100,0 | 23,13 |
| Cáncer de pulmón de células pequeñas | 1 | EE | 0,0; 97,5 | NA |
| Unión gastroesofágica | 1 | EE | 0,0; 97,5 | NA |
| Neuroendocrino pancreático | 1 | RP | 2,5; 100,0 | 17,51+ |
| Estómago | 1 | EE | 0,0; 97,5 | NA |

+ indica respuesta en curso.

^a Un paciente con xantogranuloma tuvo enfermedad no evaluable por el IRC debido a que la piel era el único sitio de la enfermedad. Según la evaluación del investigador, este paciente tuvo una respuesta completa.

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, DR = duración de la respuesta, NA = no aplica, NE = no evaluable, ORR = tasa de respuesta objetiva, RP = respuesta parcial, EE = enfermedad estable.

Fecha de corte de los datos 14 de febrero de 2025

Debido a la rareza del cáncer con fusión del gen RET positiva, se estudiaron pacientes con múltiples tipos de tumores con un número limitado de pacientes en algunos tipos de tumores, lo que causó incertidumbre en la ORR estimada por tipo de tumor. La ORR en la población total puede no reflejar la respuesta esperada en un tipo de tumor específico.

Población pediátrica

A 13 de enero de 2023, 10 pacientes con cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva con edades comprendidas entre los 12 y los ≤ 21 años han sido tratados en LIBRETTO-121, un estudio en curso de fase 1/2 en pacientes pediátricos con un tumor avanzado sólido o primario del SNC que presenta una alteración activadora de RET. De los 10 pacientes, 8 pacientes tenían menos de 18 años de edad. De los 10 pacientes, 4 fueron tratados previamente solo con yodo radiactivo, 2 habían recibido tratamiento sistémico previo que no incluía yodo radiactivo, y 4 no habían sido tratados con ningún tratamiento sistémico previo. Para los 10 pacientes, según el IRC, la tasa de respuesta objetiva fue del 60,0 % (IC 95 %: 26,2; 87,8). 3 pacientes tuvieron respuesta completa confirmada, mientras que 3 pacientes tuvieron respuesta parcial confirmada.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con selpercatinib en pacientes de 6 meses o menos en tumores sólidos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con selpercatinib en uno o más grupos de la población pediátrica en tumores sólidos recidivantes/refractarios, incluidos los tumores sólidos con fusión del gen RET positiva, el cáncer medular de tiroides con mutación del gen RET y otros tumores con alteración/activación del gen RET (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de selpercatinib se evaluó en pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos, a los que se administró 160 mg dos veces al día, a menos que se especificase lo contrario. El AUC y C_{max} de selpercatinib en estado estacionario aumentaron de manera lineal a supralineal proporcionalmente a la dosis en el rango de dosis de 20 mg una vez al día a 240 mg dos veces al día.

Se alcanzó el estado estacionario aproximadamente a los 7 días y la mediana de la tasa de acumulación después de la administración de 160 mg dos veces al día se multiplicó por 3,4. La media del estado estacionario de selpercatinib [coeficiente de variación (CV %)] de C_{max} fue de 2 980 (53 %) ng/ml y el AUC_{0-24h} fue de 51 600 (58 %) ng*h/ml.

Los estudios *in vivo* indican que selpercatinib es un inhibidor leve de la P-gp.

Los estudios *in vitro* indican que selpercatinib no inhibe ni induce a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los estudios *in vitro* indican que selpercatinib inhibe a los transportadores MATE1 y BCRP, pero no inhibe a los transportadores OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, y MATE2-K en concentraciones clínicamente relevantes. Selpercatinib puede aumentar la creatinina sérica al disminuir la secreción tubular renal de creatinina mediante la inhibición de MATE1.

Las formas farmacéuticas de cápsula dura y comprimido recubierto con película de selpercatinib son bioequivalentes.

Absorción

Después de una dosis oral de 160 mg, Retsevmo se absorbió rápidamente, con un T_{max} de aproximadamente 2 horas. La media geométrica de la biodisponibilidad oral absoluta fue del 73,2 % (rango: 60,2-81,5 %).

Efecto de los alimentos

En comparación con el AUC y la C_{max} de selpercatinib en ayunas, el AUC de selpercatinib se incrementó en un 9 % y la C_{max} se redujo en un 14 % tras la administración oral de una única dosis de 160 mg a sujetos sanos al tomarse con una comida rica en grasas. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes. Por lo tanto, selpercatinib puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

La media del volumen de distribución (V_{ss}/F) de selpercatinib (CV %), estimada mediante el análisis de la PK de la población, es de 203,1 l (69 %) tras la administración oral de selpercatinib en pacientes adultos. Selpercatinib se une en un 96 % a las proteínas del plasma humano *in vitro* y la unión es independiente de la concentración. La relación entre la concentración en la sangre y en el plasma es de 0,7.

Biotransformación

Selpercatinib se metaboliza predominantemente a través de CYP3A4. Tras la administración oral de una dosis única de 160 mg de selpercatinib marcado radiactivamente [^{14}C] a sujetos sanos, selpercatinib inalterado constituyó el 86 % de los componentes radiactivos medidos en el plasma.

Eliminación

La media (CV %) de aclaramiento (CL/F) de selpercatinib es de 5,5 (45 %) l/h y la semivida es de 26,5 horas después de la administración oral de selpercatinib en pacientes adultos. Después de la administración oral de una dosis única de 160 mg de selpercatinib marcado radiactivamente [^{14}C] a sujetos sanos, el 69 % (14 % inalterado) de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y el 24 % (11,5 % inalterado) se recuperó en la orina.

Poblaciones especiales

Edad, sexo y peso corporal

La edad (rango: 12 años a 92 años) o el sexo no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de Retsevmo. Los pacientes con un peso corporal de < 50 kg deben comenzar el tratamiento con Retsevmo con una dosis de 120 mg dos veces al día, mientras que los pacientes \geq 50 kg deben comenzar el tratamiento con Retsevmo con una dosis de 160 mg dos veces al día.

Pacientes con insuficiencia hepática

El $\text{AUC}_{0-\infty}$ de selpercatinib aumentó en un 7 % en pacientes con Child-Pugh leve y en un 32 % en pacientes con Child-Pugh moderada. Por lo tanto, la exposición a selpercatinib (AUC) en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh A y B) es comparable a la exposición en sujetos sanos cuando se administra una dosis de 160 mg.

El $\text{AUC}_{0-\infty}$ de selpercatinib aumentó en un 77 % en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Los datos clínicos sobre la seguridad de selpercatinib en pacientes con insuficiencia hepática grave son limitados. Por tanto, se recomienda la modificación de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática grave (sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de farmacología clínica que utilizó una dosis única de selpercatinib de 160 mg, la exposición (AUC) no varió en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se han estudiado pacientes con enfermedad renal terminal (eGFR <15 ml/min) ni pacientes en diálisis.

Población pediátrica

La C_{max} y el AUC fueron similares en los pacientes adolescentes, de 12 a 18 años de edad, y en los adultos en base a los limitados datos farmacocinéticos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios a dosis repetidas en ratas jóvenes y adolescentes/adultas y cerdos enanos adolescentes/adultos para caracterizar la toxicidad. Los órganos diana de la toxicidad comunes a la rata y el cerdo enano fueron el sistema hematopoyético, los tejidos linfoides, la lengua, el páncreas, el tracto gastrointestinal, la placa de crecimiento epifisario y los tejidos reproductivos masculinos. En general, las toxicidades en estos órganos fueron reversibles; las excepciones fueron la toxicidad testicular en animales jóvenes y adolescentes/adultos, y cambios en las placas de crecimiento en ratas jóvenes. Solo se observó toxicidad reversible en los ovarios en los cerdos enanos. A dosis elevadas, la toxicidad gastrointestinal causó morbilidad a exposiciones en los cerdos enanos que fueron generalmente inferiores a las exposiciones determinadas en los seres humanos a la dosis recomendada. En un estudio en cerdos enanos, las hembras mostraron un ligero y reversible aumento de la prolongación del QTc de aproximadamente el 12 % en comparación con los controles y el 7 % en comparación con los valores anteriores a la dosis. Los órganos diana de la toxicidad observada solo en ratas fueron el diente incisivo, el hígado, la vagina, los pulmones, la glándula de Brunner y la

mineralización multitejido asociada a la hiperfosfatemia. Estas toxicidades que solo se produjeron en estos órganos en las ratas fueron reversibles.

Toxicidad juvenil

La exposición a selpercatinib de aproximadamente 0,5-2 veces la exposición en seres humanos adultos causó mortalidad en ratas menores de 21 días. Se toleraron exposiciones comparables en ratas de 21 días de edad y mayores.

Las ratas jóvenes y adolescentes/adultas y los cerdos enanos adolescentes/adultos con placas de crecimiento abiertas a los que se administró selpercatinib mostraron cambios microscópicos de hipertrofia, hiperplasia y displasia del cartílago de la placa de crecimiento (fisis). En ratas jóvenes, la displasia en las placas de crecimiento fue irreversible y se asoció con una disminución de la longitud del fémur y reducciones en la densidad mineral ósea. Se observaron cambios en el esqueleto a niveles de exposición equivalentes a los observados en pacientes adultos que tomaban la dosis recomendada de 160 mg dos veces al día.

Las ratas macho jóvenes a las que se les administró selpercatinib y a las que se les permitió alcanzar la edad reproductiva después de suspender la administración, mostraron una disminución del rendimiento reproductivo cuando se aparearon con ratas hembra no tratadas. Se observó una disminución de los índices de fertilidad y copulación, un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación y una disminución del número de embriones viables con una exposición de aproximadamente 3,4 veces la exposición eficaz en adultos.

Genotoxicidad

Selpercatinib no es genotóxico a dosis terapéuticas. En un ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratas, selpercatinib fue positivo en concentraciones >7 veces a la C_{max} a la dosis humana de 160 mg dos veces al día. En un ensayo *in vitro* de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica humana, se observó una respuesta ambigua a una concentración aproximadamente 485 veces el C_{max} a la dosis humana.

Mutagénesis

Selpercatinib no produjo mutaciones en un ensayo de mutagenicidad bacteriana.

Carcinogénesis

En un estudio de carcinogenicidad de selpercatinib a 2 años en ratas, se observaron tumores vaginales en algunas hembras a niveles plasmáticos de exposición similares a los niveles observados en pacientes adultos tratados con la dosis de 160 mg dos veces al día. No se observaron cambios preneoplásicos en el aparato reproductor de las ratas hembra. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En este estudio, selpercatinib no fue carcinógeno en ratas macho.

En un estudio de 6 meses, selpercatinib no fue carcinógeno en ratones macho y hembra.

Embriotoxicidad/ Teratogenicidad

En base a los datos de los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, selpercatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de selpercatinib a ratas embarazadas durante la organogénesis, a exposiciones maternas que fueron aproximadamente iguales a las observadas a la dosis humana recomendada de 160 mg dos veces al día, dio lugar a letalidad embrionaria y malformaciones.

Toxicidad para la reproducción

Los resultados de los estudios realizados en ratas y cerdos enanos sugieren que selpercatinib podría afectar a la fertilidad en machos y hembras.

En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho, se observó una depleción de células germinales dependiente de la dosis y una retención de espermátides a niveles de exposición subclínicos basados en el AUC (0,2 veces la exposición clínica a la dosis humana recomendada). Estos efectos se asociaron con la reducción del peso de los órganos, la reducción de la motilidad del espermatozoides y un aumento del número de espermatozoides defectuosos a niveles de exposición basados en el AUC (aproximadamente el doble de la exposición clínica a la dosis humana recomendada). Los resultados microscópicos del estudio de la fertilidad en ratas macho fueron consistentes con los efectos de los estudios a dosis repetidas en ratas y cerdos enanos, en los que la degeneración testicular no reversible y dependiente de la dosis se asoció con una reducción de los espermatozoides lúminales en el epidídimo a niveles de exposición subclínicos basados en el AUC (0,1 a 0,4 veces la exposición clínica a la dosis humana recomendada).

En un estudio de fertilidad y embrionario temprano en ratas hembra, se observó una reducción del número de ciclos de estrógeno así como de la embrionabilidad a niveles de exposición basados en el AUC (aproximadamente iguales a la exposición clínica a la dosis humana recomendada). En estudios de dosis repetidas en ratas, se observó una mucificación vaginal reversible con cornificación de células individuales y ciclos estroboscópicos alterados clínicamente relevantes a niveles de exposición basados en el AUC. En cerdos enanos, se observó una disminución de los cuerpos lúteos y/o quistes de cuerpos lúteos durante la exposición a niveles subclínicos según AUC (0,07 a 0,3 veces la exposición clínica a la dosis humana recomendada).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa, microcristalina
Manitol
Croscarmelosa sódica
Hidroxipropilcelulosa
Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento con película

Retsevmo 40 mg comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de hierro negro (E172)

Retsevmo 80 mg comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

Retsevm 120 mg comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol

Talco

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Retsevm 160 mg comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol

Talco

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de lámina de aluminio conformable en frío (*Cold formable aluminium foil (CFAF)* por sus siglas en inglés) sellados con una tapa de lámina de aluminio. Cada envase contiene 30, 56 o 60 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528BJ Utrecht

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/012

EU/1/20/1527/013

EU/1/20/1527/014

EU/1/20/1527/015

EU/1/20/1527/016

EU/1/20/1527/017

EU/1/20/1527/018
EU/1/20/1527/019
EU/1/20/1527/020
EU/1/20/1527/021
EU/1/20/1527/022
EU/1/20/1527/023

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11/febrero/2021
Fecha de la última renovación: 13/enero/2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Lilly, S.A.
Avda. de la Industria, 30
28108 Alcobendas, Madrid
España

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción | Fecha límite |
|--|---------------------|
| Para confirmar la eficacia y seguridad de selpercatinib en el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva, el TAC debe presentar los datos finales del estudio LIBRETTO-121. | 30 junio 2025 |

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**FRASCO DE PLÁSTICO - CARTONAJE PARA LAS CÁPSULAS DURAS DE 40 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Retsevmo 40 mg cápsulas duras
selpercatinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 40 mg de selpercatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Deseche de manera apropiada el contenido no utilizado.

| |
|--|
| 11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN |
|--|

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

| |
|--|
| 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN |
|--|

EU/1/20/1527/001

| |
|---------------------------|
| 13. NÚMERO DE LOTE |
|---------------------------|

Lote

| |
|--|
| 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN |
|--|

| |
|---------------------------------|
| 15. INSTRUCCIONES DE USO |
|---------------------------------|

| |
|-----------------------------------|
| 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE |
|-----------------------------------|

Retsevm 40 mg

| |
|--|
| 17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D |
|--|

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

| |
|---|
| 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES |
|---|

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO DE PLÁSTICO PARA LAS CÁPSULAS DURAS DE 40 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Retsevmo 40 mg cápsulas duras
selpercatinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 40 mg de selpercatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No utilizar si el precinto interior está roto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche el contenido no utilizado adecuadamente.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo de Lilly

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**BLÍSTER - CARTONAJE PARA LAS CÁPSULAS DURAS DE 40 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Retsevmo 40 mg cápsulas duras
selpercatinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 40 mg de selpercatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 cápsulas duras
42 cápsulas duras
56 cápsulas duras
168 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche de manera apropiada el contenido no utilizado.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/004 (14 cápsulas duras)
EU/1/20/1527/005 (42 cápsulas duras)
EU/1/20/1527/006 (56 cápsulas duras)
EU/1/20/1527/007 (168 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Retsevmo 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

| |
|--|
| INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS |
|--|

| |
|---|
| BLÍSTER - ENVASE PARA EL BLÍSTER DE 40 MG CÁPSULAS DURAS |
|---|

| |
|----------------------------------|
| 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO |
|----------------------------------|

Retsevmo 40 mg cápsulas duras
selpercatinib

| |
|---|
| 2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN |
|---|

Lilly

| |
|------------------------------|
| 3. FECHA DE CADUCIDAD |
|------------------------------|

CAD

| |
|--------------------------|
| 4. NÚMERO DE LOTE |
|--------------------------|

Lote

| |
|-----------------|
| 5. OTROS |
|-----------------|

mañana

noche

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

**BLÍSTER PARA INCLUIR DENTRO DEL “ENVASE PARA EL BLÍSTER” DE 40 MG
CÁPSULAS DURAS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Retsevmo 40 mg
selpercatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**FRASCO DE PLÁSTICO - CARTONAJE PARA LAS CÁPSULAS DURAS DE 80 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Retsevmo 80 mg cápsulas duras
selpercatinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 80 mg de selpercatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 cápsulas duras
120 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Deseche de manera apropiada el contenido no utilizado.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/002 (60 cápsulas duras)
EU/1/20/1527/003 (120 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO DE PLÁSTICO PARA LAS CÁPSULAS DURAS DE 80 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Retsevmo 80 mg cápsulas duras
selpercatinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 80 mg de selpercatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras
120 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No utilizar si el precinto interior está roto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche de manera apropiada el contenido no utilizado.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo de Lilly

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/002 (60 cápsulas duras)
EU/1/20/1527/003 (120 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**BLÍSTER - CARTONAJE PARA LAS CÁPSULAS DURAS DE 80 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Retsevmo 80 mg cápsulas duras
selpercatinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 80 mg de selpercatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 cápsulas duras
28 cápsulas duras
56 cápsulas duras
112 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche de manera apropiada el contenido no utilizado.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/008 (14 cápsulas duras)
EU/1/20/1527/009 (28 cápsulas duras)
EU/1/20/1527/010 (56 cápsulas duras)
EU/1/20/1527/011 (112 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER - ENVASE PARA EL BLÍSTER DE 80 MG CÁPSULAS DURAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Retsevmo 80 mg cápsulas duras
selpercatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

mañana

noche

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

**BLÍSTER PARA INCLUIR DENTRO DEL “ENVASE PARA EL BLÍSTER” DE 80 MG
CÁPSULAS DURAS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Retsevmo 80 mg
selpercatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE PARA 40 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Retsevmo 40 mg comprimidos recubiertos con película
selpercatinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de selpercatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche de manera apropiada el contenido no utilizado.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/012 (30 comprimidos recubiertos con película)

EU/1/20/1527/013 (56 comprimidos recubiertos con película)

EU/1/20/1527/014 (60 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Retsevmo 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

| |
|--|
| INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS |
|--|

| |
|--|
| BLÍSTERES PARA 40 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA |
|--|

| |
|----------------------------------|
| 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO |
|----------------------------------|

Retsevmo 40 mg comprimidos
selpercatinib

| |
|---|
| 2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN |
|---|

Lilly

| |
|------------------------------|
| 3. FECHA DE CADUCIDAD |
|------------------------------|

EXP

| |
|--------------------------|
| 4. NÚMERO DE LOTE |
|--------------------------|

Lot

| |
|-----------------|
| 5. OTROS |
|-----------------|

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE PARA 80 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Retsevmo 80 mg comprimidos recubiertos con película
selpercatinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de selpercatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche de manera apropiada el contenido no utilizado.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/015 (30 comprimidos recubiertos con película)

EU/1/20/1527/016 (56 comprimidos recubiertos con película)

EU/1/20/1527/017 (60 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

| |
|--|
| INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS |
|--|

| |
|--|
| BLÍSTERES PARA 80 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA |
|--|

| |
|----------------------------------|
| 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO |
|----------------------------------|

Retsevmo 80 mg comprimidos
selpercatinib

| |
|---|
| 2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN |
|---|

Lilly

| |
|------------------------------|
| 3. FECHA DE CADUCIDAD |
|------------------------------|

EXP

| |
|--------------------------|
| 4. NÚMERO DE LOTE |
|--------------------------|

Lot

| |
|-----------------|
| 5. OTROS |
|-----------------|

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE PARA 120 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Retsevmo 120 mg comprimidos recubiertos con película
selpercatinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de selpercatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche de manera apropiada el contenido no utilizado.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/018 (30 comprimidos recubiertos con película)

EU/1/20/1527/019 (56 comprimidos recubiertos con película)

EU/1/20/1527/020 (60 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Retsevmo 120 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES PARA 120 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Retsevmo 120 mg comprimidos
selpercatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE PARA 160 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Retsevmo 160 mg comprimidos recubiertos con película
selpercatinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de selpercatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche de manera apropiada el contenido no utilizado.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/021 (30 comprimidos recubiertos con película)

EU/1/20/1527/022 (56 comprimidos recubiertos con película)

EU/1/20/1527/023 (60 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Retsevmo 160 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

| |
|--|
| INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS |
|--|

| |
|---|
| BLÍSTERES PARA 160 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA |
|---|

| |
|----------------------------------|
| 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO |
|----------------------------------|

Retsevmo 160 mg comprimidos
selpercatinib

| |
|---|
| 2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN |
|---|

Lilly

| |
|------------------------------|
| 3. FECHA DE CADUCIDAD |
|------------------------------|

EXP

| |
|--------------------------|
| 4. NÚMERO DE LOTE |
|--------------------------|

Lot

| |
|-----------------|
| 5. OTROS |
|-----------------|

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Retsevmo 40 mg cápsulas duras

Retsevmo 80 mg cápsulas duras

selpercatinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Este prospecto se ha redactado como si lo estuviese leyendo la persona que toma el medicamento. Si está administrando este medicamento a su hijo/a, sustituya “su” por “su hijo/a” en todo el texto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Retsevmo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Retsevmo
3. Cómo tomar Retsevmo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Retsevmo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Retsevmo y para qué se utiliza

Retsevmo es un medicamento para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo selpercatinib.

Se utiliza para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer que se originan por ciertas alteraciones en el gen RET y que se han diseminado y/o no se pueden eliminar con cirugía:

- Un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón no microcítico, en adultos que no han sido tratados previamente con un medicamento inhibidor RET.
- Cáncer de tiroides (cualquier tipo) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad si el tratamiento con yodo radiactivo, cuando sea apropiado, no ha podido controlar el cáncer.
- Un tipo poco frecuente de cáncer de tiroides llamado cáncer medular de tiroides en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.
- Tumores sólidos (cáncer) en otras partes del cuerpo en adultos después de que los tratamientos previos no hayan conseguido controlar el cáncer.

Su médico le realizará un análisis para comprobar si su cáncer tiene un cambio en el gen RET para asegurarse de que Retsevmo es adecuado para usted.

Cómo actúa Retsevmo

En los pacientes con un cáncer que tiene una alteración del gen RET, el cambio en el gen hace que el organismo fabrique una proteína de RET anómala, que puede provocar un crecimiento celular incontrolado y cáncer. Retsevmo bloquea la acción de la proteína de RET anómala y puede, por lo tanto, enlentecer o detener el crecimiento del cáncer. También puede ayudar a reducir el tamaño del tumor.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa Retsevmo o el motivo por el que se le ha recetado, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Retsevmo

No tome Retsevmo

- si es alérgico a selpercatinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Retsevmo:

- Si tiene problemas pulmonares o respiratorios distintos al cáncer de pulmón.
- Si tiene la tensión arterial alta.
- Si tras seguimiento mediante un electrocardiograma (ECG) le han indicado que tiene una anomalía de su corazón conocida como prolongación del intervalo QT.
- Si tiene problemas de tiroides o de los niveles de la hormona tiroidea.
- Retsevmo puede afectar a la fertilidad en mujeres y hombres, lo que puede afectar a su capacidad para tener hijos. Consulte a su médico si esto es una preocupación para usted.
- Si tiene antecedentes recientes de hemorragia importante.

Retsevmo puede causar reacciones de hipersensibilidad como fiebre, sarpullido y dolor. Si experimenta alguna de estas reacciones, consulte a su médico. Después de comprobar los síntomas, su médico puede pedirle que tome corticosteroides hasta que los síntomas mejoren.

Mientras está tomando Retsevmo se puede producir una rápida destrucción de las células cancerosas (síndrome de lisis tumoral, SLT). Esto puede causar latidos cardíacos irregulares, insuficiencia renal o resultados anómalos en los análisis de sangre. Hable con su médico si tiene antecedentes de problemas renales o presión arterial baja, ya que esto puede aumentar los riesgos asociados con el SLT.

Retsevmo puede causar crecimiento irregular o daño de la articulación de cadera en pacientes pediátricos (<18 años de edad). Si experimenta dolor en la cadera o rodilla o tiene cojera sin causa conocida, consulte a su médico

Ver sección 4, "Posibles efectos adversos", y consulte a su médico si tiene cualquier síntoma.

Qué comprobará su médico antes y durante su tratamiento

- Retsevmo puede causar una inflamación pulmonar grave, potencialmente mortal o mortal. Su médico le controlará antes y durante el tratamiento con Retsevmo para detectar cualquier síntoma. Informe inmediatamente a su médico si nota algún síntoma de problemas pulmonares, como dificultad para respirar, tos y aumento de la temperatura.
- Retsevmo puede afectar a su tensión arterial. Se le medirá la tensión arterial antes y durante el tratamiento con Retsevmo.
- Retsevmo puede afectar a la forma en la que funciona su hígado. Informe a su médico inmediatamente si presenta síntomas de problemas hepáticos, incluyendo: ictericia (coloración amarilla de la piel y los ojos), pérdida de apetito, náuseas o vómitos o dolor en la parte superior derecha de su abdomen.
- Retsevmo puede derivar en ECG anómalos. El ECG se le realizará antes y durante el tratamiento con Retsevmo. Informe a su médico si experimenta desmayos, ya que puede ser un síntoma de ECG anómalo.
- Retsevmo puede afectar al funcionamiento de su tiroides. Su médico controlará su función tiroidea antes y durante el tratamiento con Retsevmo.
- Se le realizarán análisis de sangre de forma regular antes y durante el tratamiento con Retsevmo, para comprobar la función hepática y los electrolitos (como sodio, potasio, magnesio y calcio) en su sangre.
- Si es menor de 18 años de edad, su médico puede monitorizar su crecimiento durante el tratamiento. Si tiene dolor de cadera, rodilla o en otro lugar de la pierna, informe a su médico.

Niños y adolescentes

Retsevmo no está indicado para su uso en pacientes menores de 18 años en el cáncer de pulmón. Las indicaciones en cáncer de tiroides (incluyendo cáncer medular de tiroides) no cubren a los niños menores de 12 años.

Otros medicamentos y Retsevmo

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Retsevmo, en particular si está tomando los siguientes medicamentos:

- medicamentos que pueden aumentar la concentración de Retsevmo en la sangre:
 - Claritromicina (utilizado para tratar infecciones bacterianas)
 - Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (utilizados para tratar infecciones fúngicas)
 - Atazanavir, ritonavir, cobicistat (utilizados para tratar las infecciones por el VIH/SIDA)
- medicamentos que pueden reducir la eficacia de Retsevmo:
 - Carbamazepina (utilizado para tratar la epilepsia, dolor de origen nervioso, trastorno bipolar)
 - Rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis (TB) y algunas otras infecciones)
 - Hierba de San Juan (una planta medicinal que se utiliza para tratar la depresión leve y la ansiedad)
 - Omeprazol, lansoprazol u otros inhibidores de la bomba de protones utilizados para tratar la acidez gástrica, las úlceras y el reflujo gástrico. Si está tomando cualquiera de estos medicamentos, tome Retsevmo con una comida completa.
 - Ranitidina, famotidina y otros inhibidores de H₂ utilizados para tratar úlceras y reflujo gástrico. Si está tomando cualquiera de estos medicamentos, necesita tomarlos 2 horas después de tomar Retsevmo.
- medicamentos cuya concentración en la sangre puede aumentar con Retsevmo:
 - Repaglinida (utilizado para tratar la diabetes tipo 2 y controlar el azúcar en sangre)
 - Dasabuvir (utilizado para tratar la hepatitis C)
 - Selexipag (utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar)
 - Digoxina (utilizado para tratar trastornos cardíacos)
 - Lovastatina y simvastatina (utilizados para tratar el colesterol alto)
 - Dabigatrán (utilizado para prevenir y tratar los coágulos de sangre)
- medicamentos que pueden ser menos eficaces si se toman con Retsevmo:
 - Levotiroxina (utilizado para tratar el hipotiroidismo)

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No debe tomar Retsevmo mientras esté embarazada, ya que se desconoce su efecto sobre el feto.

Lactancia

No dé el pecho durante el tratamiento con Retsevmo ya que Retsevmo podría causar daños a un bebé alimentado con leche materna. No se conoce si Retsevmo pasa a la leche materna. No debe dar el pecho a su bebé durante al menos una semana después de recibir su última dosis de Retsevmo.

Anticoncepción

Se recomienda que las mujeres eviten quedarse embarazadas y que los hombres eviten tener hijos durante el tratamiento con Retsevmo, porque este medicamento podría dañar al bebé. Si existe la posibilidad de que la persona que esté tomando este medicamento se pueda quedar embarazada o tener

un hijo, debe utilizar un anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y durante al menos una semana después de la última dosis de Retsevmo.

Fertilidad

Retsevmo puede afectar a su capacidad de tener hijos. Hable con su médico para que le aconseje sobre la preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Debe tener especial cuidado al conducir y utilizar máquinas, ya que puede sentirse cansado o mareado mientras toma Retsevmo.

3. Cómo tomar Retsevmo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico, a la dosis que se le ha prescrito. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto tomar

Su médico le recetará la dosis adecuada para usted. La dosis máxima recomendada es la siguiente:

- Menos de 50 kg de peso corporal: 120 mg dos veces al día.
- 50 kg de peso corporal o más: 160 mg dos veces al día.

Retsevmo se toma dos veces al día aproximadamente a la misma hora cada día, preferiblemente por la mañana y por la noche.

Si tiene algún efecto adverso mientras está tomando Retsevmo su médico puede reducir su dosis o interrumpir el tratamiento de forma temporal o permanente.

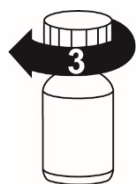
Puede tomar las cápsulas acompañadas o no de alimentos. Trague la cápsula entera con un vaso de agua. No mastique, triture ni divida la cápsula antes de tragar.

Retsevmo está disponible en blísteres y en frascos. El frasco está protegido por un tapón de rosca de plástico:

Para abrir el frasco, presione hacia abajo el tapón de rosca de plástico al mismo tiempo que lo gira en sentido contrario a las agujas del reloj, como se muestra en la figura.



Para cerrar el frasco, gire con fuerza el tapón en el sentido de las agujas del reloj.



Si toma más Retsevmo del que debe

Si toma muchas cápsulas, o si alguien más toma su medicamento, póngase en contacto con un médico u hospital para que le aconsejen. Es posible que se necesite tratamiento médico.

Si olvidó tomar Retsevmo

Si vomita después de tomar la dosis o se olvida de una dosis, tome su próxima dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas o vomitadas.

Si interrumpe el tratamiento con Retsevmo

No interrumpa el tratamiento con Retsevmo a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto inmediatamente con su médico por cualquiera de los siguientes:

- Problemas pulmonares o respiratorios distintos al cáncer de pulmón con síntomas como dificultad para respirar, tos y aumento de la temperatura (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Problemas hepáticos (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas y pueden asociarse a anomalías en las pruebas sanguíneas del hígado, como un aumento en las enzimas hepáticas) incluyendo: coloración amarilla de la piel y los ojos (ictericia), oscurecimiento de la orina, pérdida de apetito, náuseas o vómitos o dolor en la parte superior derecha de su abdomen
- Reacciones alérgicas generalmente caracterizadas por fiebre y dolor muscular y articular seguidos de sarpullido (que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Tensión arterial alta (que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Hemorragia con síntomas como tos con sangre

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Niveles bajos de calcio en sangre
- Reducción en el número de glóbulos blancos (por ejemplo, linfocitos, neutrófilos, etc.)
- Niveles bajos de albúmina en sangre
- Retención de líquidos que puede causar hinchazón en las manos o en los tobillos (edema)
- Diarrea
- Aumento de los niveles sanguíneos de creatinina en los análisis, lo que puede indicar que los riñones no están trabajando correctamente (trastornos renales)
- Fatiga o cansancio
- Sequedad en la boca
- Niveles bajos de sodio en sangre
- Reducción en el número de plaquetas en sangre, que puede causar hemorragias y/o hematomas
- Sarpullido
- Dolor de barriga
- Estreñimiento
- Niveles bajos de hemoglobina, que puede causar anemia
- Niveles bajos de magnesio en sangre
- Náuseas (sensación de malestar)
- Dolor de cabeza
- Vómitos
- Síntomas de hemorragia
- Impotencia
- Disminución del apetito
- ECG alterado
- Niveles bajos de potasio en sangre
- Mareos
- Infección del tracto urinario

- Fiebre o temperatura alta
- Inflamación de la membrana mucosa de la boca
- Disminución de la función tiroidea

Frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 100 personas)

- El líquido linfático se puede acumular en el revestimiento de los pulmones o en la cavidad abdominal, lo que puede causar problemas respiratorios o agrandamiento del abdomen
- Crecimiento irregular de la articulación de la cadera o daño que causa dolor o cojera en pacientes < 18 años de edad

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Retsevmio

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco o en el blíster y la caja después de “EXP” y “CAD”, respectivamente. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que el precinto interior está roto o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Retsevmio

El principio activo es selpercatinib. Cada cápsula dura contiene 40 u 80 mg de selpercatinib.

Los demás componentes son:

- Contenido de la cápsula: sílice coloidal anhidra, celulosa microcristalina
- Cubierta de la cápsula de 40 mg: gelatina, dióxido de titanio (E171) y óxido de hierro (E172).
- Cubierta de la cápsula de 80 mg: gelatina, dióxido de titanio (E171), y azul brillante FCF (E133).
- Tinta negra: shellac, etanol (96 %), alcohol isopropílico, butanol, glicol de propileno, agua, purificada, solución de amoníaco (concentrado), hidróxido de potasio, óxido de hierro negro

Aspecto del producto y contenido del envase

Retsevmio 40 mg se suministra como una cápsula dura de gelatina gris opaca, con “Lilly”, “3977” y “40 mg” impreso en negro.

Retsevmio 80 mg se suministra como cápsula dura de gelatina azul opaca, con “Lilly”, “2980” y “80 mg” impreso en negro.

Retsevmo está disponible en un frasco opaco blanco con un tapón de rosca de plástico, que contiene 60 cápsulas duras de 40 mg y o 60 o 120 cápsulas duras de 80 mg. Cada caja contiene un frasco.

Retsevmo se presenta en blísteres de 14, 42, 56 o 168 cápsulas duras de 40 mg y de 14, 28, 56 o 112 cápsulas duras de 80 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Países Bajos.

Responsable de la fabricación

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu> y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/>).

Prospecto: información para el paciente

Retsevmo 40 mg comprimidos recubiertos con película
Retsevmo 80 mg comprimidos recubiertos con película
Retsevmo 120 mg comprimidos recubiertos con película
Retsevmo 160 mg comprimidos recubiertos con película
selpercatinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Este prospecto se ha redactado como si lo estuviese leyendo la persona que toma el medicamento. Si está administrando este medicamento a su hijo/a, sustituya “su” por “su hijo/a” en todo el texto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Retsevmo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Retsevmo
3. Cómo tomar Retsevmo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Retsevmo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Retsevmo y para qué se utiliza

Retsevmo es un medicamento para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo selpercatinib.

Se utiliza para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer que se originan por ciertas alteraciones en el gen RET y que se han diseminado y/o no se pueden eliminar con cirugía:

- Un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón no microcítico, en adultos que no han sido tratados previamente con un medicamento inhibidor RET.
- Cáncer de tiroides (cualquier tipo) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad si el tratamiento con yodo radiactivo, cuando sea apropiado, no ha podido controlar el cáncer.
- Un tipo poco frecuente de cáncer de tiroides llamado cáncer medular de tiroides en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.
- Tumores sólidos (cáncer) en otras partes del cuerpo en adultos después de que los tratamientos previos no hayan conseguido controlar el cáncer.

Su médico le realizará un análisis para comprobar si su cáncer tiene un cambio en el gen RET para asegurarse de que Retsevmo es adecuado para usted.

Cómo actúa Retsevmo

En los pacientes con un cáncer que tiene una alteración del gen RET, el cambio en el gen hace que el organismo fabrique una proteína de RET anómala, que puede provocar un crecimiento celular incontrolado y cáncer. Retsevmo bloquea la acción de la proteína de RET anómala y puede, por lo

tanto, enlentecer o detener el crecimiento del cáncer. También puede ayudar a reducir el tamaño del tumor.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa Retsevmo o el motivo por el que se le ha recetado, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Retsevmo

No tome Retsevmo

- si es alérgico a selpercatinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Retsevmo:

- Si tiene problemas pulmonares o respiratorios distintos al cáncer de pulmón.
- Si tiene la tensión arterial alta.
- Si tras seguimiento mediante un electrocardiograma (ECG) le han indicado que tiene una anomalía de su corazón conocida como prolongación del intervalo QT.
- Si tiene problemas de tiroides o de los niveles de la hormona tiroidea.
- Retsevmo puede afectar a la fertilidad en mujeres y hombres, lo que puede afectar a su capacidad para tener hijos. Consulte a su médico si esto es una preocupación para usted.
- Si tiene antecedentes recientes de hemorragia importante.

Retsevmo puede causar reacciones de hipersensibilidad como fiebre, sarpullido y dolor. Si experimenta alguna de estas reacciones, consulte a su médico. Después de comprobar los síntomas, su médico puede pedirle que tome corticosteroides hasta que los síntomas mejoren.

Mientras está tomando Retsevmo se puede producir una rápida destrucción de las células cancerosas (síndrome de lisis tumoral, SLT). Esto puede causar latidos cardíacos irregulares, insuficiencia renal o resultados anómalos en los análisis de sangre. Hable con su médico si tiene antecedentes de problemas renales o presión arterial baja, ya que esto puede aumentar los riesgos asociados con el SLT.

Retsevmo puede causar crecimiento irregular o daño de la articulación de cadera en pacientes pediátricos (<18 años de edad). Si experimenta dolor en la cadera o rodilla o tiene cojera sin causa conocida, consulte a su médico

Ver sección 4, "Posibles efectos adversos", y consulte a su médico si tiene cualquier síntoma.

Qué comprobará su médico antes y durante su tratamiento

- Retsevmo puede causar una inflamación pulmonar grave, potencialmente mortal o mortal. Su médico le controlará antes y durante el tratamiento con Retsevmo para detectar cualquier síntoma. Informe inmediatamente a su médico si nota algún síntoma de problemas pulmonares, como dificultad para respirar, tos y aumento de la temperatura.
- Retsevmo puede afectar a su tensión arterial. Se le medirá la tensión arterial antes y durante el tratamiento con Retsevmo.
- Retsevmo puede afectar a la forma en la que funciona su hígado. Informe a su médico inmediatamente si presenta síntomas de problemas hepáticos, incluyendo: ictericia (coloración amarilla de la piel y los ojos), pérdida de apetito, náuseas o vómitos o dolor en la parte superior derecha de su abdomen.
- Retsevmo puede derivar en ECG anómalos. El ECG se le realizará antes y durante el tratamiento con Retsevmo. Informe a su médico si experimenta desmayos, ya que puede ser un síntoma de ECG anómalo.
- Retsevmo puede afectar al funcionamiento de su tiroides. Su médico controlará su función tiroidea antes y durante el tratamiento con Retsevmo.

- Se le realizarán análisis de sangre de forma regular antes y durante el tratamiento con Retsevmo, para comprobar la función hepática y los electrolitos (como sodio, potasio, magnesio y calcio) en su sangre.
- Si es menor de 18 años de edad, su médico puede monitorizar su crecimiento durante el tratamiento. Si tiene dolor de cadera, rodilla o en otro lugar de la pierna, informe a su médico.

Niños y adolescentes

Retsevmo no está indicado para su uso en pacientes menores de 18 años en el cáncer de pulmón.

Las indicaciones en cáncer de tiroides (incluyendo cáncer medular de tiroides) no cubren a los niños menores de 12 años.

Otros medicamentos y Retsevmo

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Retsevmo, en particular si está tomando los siguientes medicamentos:

- medicamentos que pueden aumentar la concentración de Retsevmo en la sangre:
 - o Claritromicina (utilizado para tratar infecciones bacterianas)
 - o Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (utilizados para tratar infecciones fúngicas)
 - o Atazanavir, ritonavir, cobicistat (utilizados para tratar las infecciones por el VIH/SIDA)
- medicamentos que pueden reducir la eficacia de Retsevmo:
 - o Carbamazepina (utilizado para tratar la epilepsia, dolor de origen nervioso, trastorno bipolar)
 - o Rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis (TB) y algunas otras infecciones)
 - o Hierba de San Juan (una planta medicinal que se utiliza para tratar la depresión leve y la ansiedad)
 - o Omeprazol, lansoprazol u otros inhibidores de la bomba de protones utilizados para tratar la acidez gástrica, las úlceras y el reflujo gástrico. Si está tomando cualquiera de estos medicamentos, tome Retsevmo con una comida completa.
 - o Ranitidina, famotidina y otros inhibidores de H₂ utilizados para tratar úlceras y reflujo gástrico. Si está tomando cualquiera de estos medicamentos, necesita tomarlos 2 horas después de tomar Retsevmo.
- medicamentos cuya concentración en la sangre puede aumentar con Retsevmo:
 - o Repaglinida (utilizado para tratar la diabetes tipo 2 y controlar el azúcar en sangre)
 - o Dasabuvir (utilizado para tratar la hepatitis C)
 - o Selexipag (utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar)
 - o Digoxina (utilizado para tratar trastornos cardíacos)
 - o Lovastatina y simvastatina (utilizados para tratar el colesterol alto)
 - o Dabigatrán (utilizado para prevenir y tratar los coágulos de sangre)
- medicamentos que pueden ser menos eficaces si se toman con Retsevmo:
 - o Levotiroxina (utilizado para tratar el hipotiroidismo)

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No debe tomar Retsevmo mientras esté embarazada, ya que se desconoce su efecto sobre el feto.

Lactancia

No dé el pecho durante el tratamiento con Retsevmo ya que Retsevmo podría causar daños a un bebé alimentado con leche materna. No se conoce si Retsevmo pasa a la leche materna. No debe dar el pecho a su bebé durante al menos una semana después de recibir su última dosis de Retsevmo.

Anticoncepción

Se recomienda que las mujeres eviten quedarse embarazadas y que los hombres eviten tener hijos durante el tratamiento con Retsevm, porque este medicamento podría dañar al bebé. Si existe la posibilidad de que la persona que esté tomando este medicamento se pueda quedar embarazada o tener un hijo, debe utilizar un anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y durante al menos una semana después de la última dosis de Retsevm.

Fertilidad

Retsevm puede afectar a su capacidad de tener hijos. Hable con su médico para que le aconseje sobre la preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Debe tener especial cuidado al conducir y utilizar máquinas, ya que puede sentirse cansado o mareado mientras toma Retsevm.

Retsevm contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Retsevm

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico, a la dosis que se le ha prescrito. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto tomar

Su médico le recetará la dosis adecuada para usted. La dosis máxima recomendada es la siguiente:

- Menos de 50 kg de peso corporal: 120 mg dos veces al día.
- 50 kg de peso corporal o más: 160 mg dos veces al día.

Retsevm se toma dos veces al día aproximadamente a la misma hora cada día, preferiblemente por la mañana y por la noche.

Si tiene algún efecto adverso mientras está tomando Retsevm su médico puede reducir su dosis o interrumpir el tratamiento de forma temporal o permanente.

Puede tomar los comprimidos acompañados o no de alimentos. Trague el comprimido entero con un vaso de agua. No mastique, triture ni divida el comprimido antes de tragar para asegurarse de recibir la dosis correcta.

En caso de que tenga dificultad para tragar enteros los comprimidos de mayor tamaño, consulte a su médico sobre la posibilidad de tomar varios comprimidos más pequeños para alcanzar su dosis prescrita.

Si toma más Retsevm del que debe

Si toma muchos comprimidos, o si alguien más toma su medicamento, póngase en contacto con un médico u hospital para que le aconsejen. Es posible que se necesite tratamiento médico.

Si olvidó tomar Retsevm

Si vomita después de tomar la dosis o se olvida de una dosis, tome su próxima dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas o vomitadas.

Si interrumpe el tratamiento con Retsevm

No interrumpa el tratamiento con Retsevm a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto inmediatamente con su médico por cualquiera de los siguientes:

- Problemas pulmonares o respiratorios distintos al cáncer de pulmón con síntomas como dificultad para respirar, tos y aumento de la temperatura (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Problemas hepáticos (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas y pueden asociarse a anomalías en las pruebas sanguíneas del hígado, como un aumento en las enzimas hepáticas) incluyendo: coloración amarilla de la piel y los ojos (ictericia), oscurecimiento de la orina, pérdida de apetito, náuseas o vómitos o dolor en la parte superior derecha de su abdomen
- Reacciones alérgicas generalmente caracterizadas por fiebre y dolor muscular y articular seguidos de sarpullido (que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Tensión arterial alta (que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Hemorragia con síntomas como tos con sangre

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Niveles bajos de calcio en sangre
- Reducción en el número de glóbulos blancos (por ejemplo, linfocitos, neutrófilos, etc.)
- Niveles bajos de albúmina en sangre
- Retención de líquidos que puede causar hinchazón en las manos o en los tobillos (edema)
- Diarrea
- Aumento de los niveles sanguíneos de creatinina en los análisis, lo que puede indicar que los riñones no están trabajando correctamente (trastornos renales)
- Fatiga o cansancio
- Sequedad en la boca
- Niveles bajos de sodio en sangre
- Reducción en el número de plaquetas en sangre, que puede causar hemorragias y/o hematomas
- Sarpullido
- Dolor de barriga
- Estreñimiento
- Niveles bajos de hemoglobina, que puede causar anemia
- Niveles bajos de magnesio en sangre
- Náuseas (sensación de malestar)
- Dolor de cabeza
- Vómitos
- Síntomas de hemorragia
- Impotencia
- Disminución del apetito
- ECG alterado
- Niveles bajos de potasio en sangre
- Mareos
- Infección del tracto urinario
- Fiebre o temperatura alta
- Inflamación de la membrana mucosa de la boca
- Disminución de la función tiroidea

Frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 100 personas)

- El líquido linfático se puede acumular en el revestimiento de los pulmones o en la cavidad abdominal, lo que puede causar problemas respiratorios o agrandamiento del abdomen

- Crecimiento irregular de la articulación de la cadera o daño que causa dolor o cojera en pacientes < 18 años de edad

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Retsevm

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de “EXP” y “CAD”, respectivamente. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que el precinto interior está roto o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Retsevm

El principio activo es selpercatinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 40, 80, 120 o 160 mg de selpercatinib.

Los demás componentes son:

- Contenido del comprimido: celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearil fumarato de sodio.
- Recubrimiento con película: alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro rojo (E172) [solo 80 mg, 120 mg y 160 mg comprimidos], y óxido de hierro negro (E172) [solo 40 mg, 80 mg y 120 mg comprimidos].

Aspecto del producto y contenido del envase

Retsevm 40 mg se suministra como un comprimido recubierto con película redondo, gris claro, grabado en una cara con “5340” y grabado con “Ret 40” en la otra.

Retsevm 80 mg se suministra como un comprimido recubierto con película redondo, rojo púrpura oscuro, grabado en una cara con “6082” y grabado con “Ret 80” en la otra.

Retsevm 120 mg se suministra como un comprimido recubierto con película redondo, morado claro, grabado en una cara con “6120” y grabado con “Ret 120” en la otra.

Retsevm 160 mg se suministra como un comprimido recubierto con película redondo, rosa claro, grabado en una cara con “5562” y grabado con “Ret 160” en la otra.

Retsevm se presenta en envases de 30, 56 o 60 comprimidos recubiertos con película de 40 mg, 80 mg, 120 mg y 160 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Países Bajos.

Responsable de la fabricación

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

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

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu> y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/>).