

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Retsevmo 40 mg capsule rigide

Retsevmo 80 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Retsevmo 40 mg capsule rigide

Ciascuna capsula rigida contiene 40 mg di selpercatinib.

Retsevmo 80 mg capsule rigide

Ciascuna capsula rigida contiene 80 mg di selpercatinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Retsevmo 40 mg capsule rigide

Capsule grigio opaco, 6 x 18 mm (dimensione 2), con impresso in inchiostro nero "Lilly", "3977" e "40 mg".

Retsevmo 80 mg capsule rigide

Capsule blu opaco, 8 x 22 mm (dimensione 0), con impresso in inchiostro nero "Lilly", "2980" e "80 mg".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Retsevmo come monoterapia è indicato nel trattamento di adulti con:

- cancro del polmone non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) avanzato *RET* fusione-positivo non precedentemente trattati con un inibitore di *RET*
- tumori solidi avanzati *RET* fusione-positivi, quando le opzioni terapeutiche non mirate a *RET* forniscono un beneficio clinico limitato o sono state esaurite (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

Retsevmo come monoterapia è indicato nel trattamento di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con:

- cancro della tiroide avanzato *RET* fusione-positivo che sono refrattari allo iodio radioattivo (se lo iodio radioattivo è appropriato)

- cancro midollare della tiroide (*medullary thyroid cancer*, MTC) avanzato con mutazione di *RET*

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Retsevmo deve essere iniziata e supervisionata da medici esperti nell'uso di terapie anti-tumorali.

Test RET

Prima dell'inizio del trattamento con Retsevmo, la presenza di una mutazione (MTC) o di una fusione del gene *RET* (tutti gli altri tipi di tumore) deve essere confermata da un test validato.

Posologia

La dose raccomandata di Retsevmo in base al peso corporeo è:

- meno di 50 kg: 120 mg due volte al giorno
- 50 kg o più: 160 mg due volte al giorno.

Se un paziente vomita o salta una dose, deve essere istruito a prendere la dose successiva all'orario programmato; non deve essere assunta una dose aggiuntiva.

Il trattamento deve essere continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

La dose attuale di selpercatinib deve essere ridotta del 50% se co-somministrata con un forte inibitore del CYP3A. Se viene sospeso l'inibitore del CYP3A, la dose di selpercatinib deve essere aumentata (dopo 3-5 emivite dell'inibitore) alla dose che era utilizzata prima di iniziare l'inibitore.

Aggiustamenti della dose

La gestione di alcune reazioni avverse può richiedere l'interruzione e/o la riduzione della dose. Le modifiche di dose di Retsevmo sono riassunte nella tabella 1 e nella tabella 2.

Tabella 1 Modifiche della dose raccomandate per Retsevmo sulla base del peso corporeo, in caso di reazioni avverse

Modifiche della dose	Adulti e adolescenti ≥ 50 Kg	Adulti e adolescenti < 50 Kg
Dose iniziale	160 mg due volte al giorno per via orale	120 mg due volte al giorno per via orale
Prima riduzione di dose	120 mg due volte al giorno per via orale	80 mg due volte al giorno per via orale
Seconda riduzione di dose	80 mg due volte al giorno per via orale	40 mg due volte al giorno per via orale
Terza riduzione di dose	40 mg due volte al giorno per via orale	Non applicabile

Tabella 2 Modifiche della dose raccomandate a causa di reazioni avverse

Reazioni avverse al farmaco (ADR)		Modifica della dose
Alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) aumentate	Grado 3 o Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la dose fino a quando la tossicità si risolve e si ritorna al basale (vedere paragrafo 4.4. e 4.8). Riprendere ad una dose ridotta di 2 livelli. Se dopo almeno 2 settimane di trattamento selpercatinib è tollerato senza recidiva di incremento di ALT o AST, aumentare il dosaggio di 1 livello di dose. Se selpercatinib è tollerato senza nuovi incrementi per almeno 4 settimane, aumentare la dose sino a quella assunta prima dell'insorgenza dell'aumento di AST o ALT di Grado 3 o 4. Interrompere definitivamente selpercatinib se l'aumento di ALT o AST di Grado 3 o 4 si ripresenta nonostante la modifica del dosaggio.
Ipersensibilità	Tutti i Gradi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la dose fino a quando la tossicità si risolve e iniziare corticosteroidi alla dose di 1 mg/kg (vedere paragrafo 4.4 e 4.8). Riprendere selpercatinib alla dose di 40 mg due volte al giorno mentre si continua il trattamento con steroidi. Interrompere selpercatinib in caso di ipersensibilità ricorrente. Se selpercatinib è tollerato senza ipersensibilità ricorrente dopo almeno 7 giorni, aumentare la dose di selpercatinib di 1 livello ogni settimana, fino a che si raggiunge la dose assunta prima della comparsa dell'ipersensibilità. Ridurre la dose di steroidi dopo che selpercatinib è tollerato per almeno 7 giorni alla dose finale.
Prolungamento dell'intervallo QT	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la dose se l'intervallo QTcF è > 500 ms fino a che QTcF ritorna < 470 ms o al basale (vedere paragrafo 4.4). Ricominciare il trattamento con selpercatinib alla dose immediatamente più bassa.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamente selpercatinib se il prolungamento del QT rimane non controllato dopo due riduzioni di dose o se il paziente ha segni o sintomi di aritmia grave.

Ipertensione	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • È necessario controllare la pressione arteriosa prima di iniziare il trattamento. • Selpercatinib deve essere temporaneamente sospeso per ipertensione clinicamente significativa, finché non ritornerà sotto controllo con terapia antipertensiva. Se clinicamente indicato, il dosaggio deve essere ripristinato alla dose successiva più bassa (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib deve essere interrotto definitivamente se l'ipertensione clinicamente significativa non può essere controllata.
Eventi emorragici	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib deve essere sospeso fino al ritorno al basale. Riprendere con una dose ridotta. • Se gli eventi di Grado 3 si ripresentano dopo la modifica della dose, interrompere definitivamente selpercatinib.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente selpercatinib.
Malattia polmonare interstiziale (<i>Interstitial Lung Disease</i> , ILD)/polmonite	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere selpercatinib fino alla risoluzione. • Riprendere con una dose ridotta. • Interrompere selpercatinib in caso di ILD/polmonite ricorrente
	Grado 3 o Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere selpercatinib
Altre reazioni avverse	Grado 3 o Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib deve essere sospeso fino al ritorno al basale. Riprendere con una dose ridotta. • Se gli eventi di Grado 4 si ripresentano dopo la modifica della dose, interrompere definitivamente selpercatinib.

Particolari popolazioni

Anziani

Non è richiesto nessun aggiustamento di dose sulla base dell'età (vedere paragrafo 5.2).

Non sono state osservate differenze complessive negli eventi avversi emersi durante il trattamento o nell'efficacia di selpercatinib tra i pazienti che avevano un'età ≥ 65 anni e nei pazienti più giovani. Per pazienti ≥ 75 anni sono disponibili dati limitati.

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti di dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Non ci sono dati per pazienti con nefropatia allo stadio terminale o in pazienti in dialisi (paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

È importante lo stretto monitoraggio dei pazienti con funzionalità epatica compromessa. Non sono richiesti aggiustamenti di dose per pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Pazienti con compromissione della

funzionalità epatica severa (Child-Pugh classe C) devono ricevere una dose di selpercatinib di 80 mg due volte al giorno (paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Retsevmo non deve essere usato in bambini di età inferiore ai 12 anni.

Non sono disponibili dati in bambini o adolescenti con tumori RET fusione-positivi eccetto il cancro della tiroide RET fusione-positivo.

Retsevmo si può usare a partire dall'età di 12 anni per il trattamento di pazienti con MTC con mutazione di RET e cancro della tiroide *RET* fusione-positivo (vedere paragrafo 5.1). Nel caso di MTC con mutazione di RET e cancro della tiroide *RET* fusione-positivo, sono disponibili pochissimi dati in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. I pazienti devono ricevere la dose a seconda del peso corporeo (vedere paragrafo 4.2). Sulla base dei risultati di uno studio preclinico (vedere paragrafo 5.3), nei pazienti adolescenti devono essere monitorate le cartilagini di accrescimento aperte (non saldate). Deve essere presa in considerazione l'interruzione o la sospensione della dose sulla base della severità di qualsiasi anomalia delle cartilagini di accrescimento e sulla base di una valutazione rischio-beneficio individuale.

Modo di somministrazione

Retsevmo è per uso orale.

Le capsule devono essere deglutite intere (i pazienti non devono aprirle, schiacciarle o masticarle prima di deglutirle) e possono essere assunte con o senza cibo.

I pazienti devono assumere le dosi approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.

Retsevmo deve essere accompagnato da un pasto se si usa un inibitore della pompa protonica (vedere paragrafo 4.5).

Retsevmo deve essere somministrato 2 ore prima o 10 ore dopo l'assunzione di antagonisti del recettore H₂ (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Efficacia in tutti i tipi di tumore

Il beneficio di selpercatinib è stato stabilito in studi a braccio singolo che hanno coinvolto un campione relativamente piccolo di pazienti i cui tumori presentavano fusioni del gene RET. Gli effetti favorevoli di selpercatinib sono stati dimostrati sulla base del tasso di risposta obiettiva e della durata della risposta in un numero limitato di tipi di tumore. L'effetto può essere quantitativamente diverso a seconda del tipo di tumore, così come delle alterazioni genomiche concomitanti (vedere paragrafo 5.1). Per questi motivi, selpercatinib deve essere usato solo se non ci sono opzioni terapeutiche per le quali è stato stabilito un beneficio clinico, o se tali opzioni terapeutiche sono state esaurite (cioè, nessuna opzione terapeutica soddisfacente).

Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite

Sono stati segnalati casi gravi, pericolosi per la vita o fatali di ILD/polmonite in pazienti trattati con selpercatinib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per i sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite. Selpercatinib deve essere sospeso e i pazienti devono essere tempestivamente esaminati per ILD se presentano sintomi respiratori acuti o in peggioramento che possono essere indicativi di ILD (ad es. dispnea, tosse e febbre) e trattati come appropriato dal punto

di vista medico. In base alla gravità dell'ILD/polmonite, la dose di selpercatinib deve essere interrotta, ridotta o definitivamente sospesa (vedere paragrafo 4.2).

Aumenti di alanina aminotransferasi (ALT)/aspartato aminotransferasi (AST)

Aumenti di ALT di Grado ≥ 3 e aumenti di AST di Grado ≥ 3 sono stati segnalati in pazienti trattati con selpercatinib (vedere paragrafo 4.8). ALT e AST devono essere monitorate prima di iniziare la terapia con selpercatinib, ogni 2 settimane durante i primi 3 mesi di trattamento, una volta al mese nei successivi 3 mesi di trattamento o come clinicamente indicato. Sulla base dell'innalzamento dei livelli di ALT e AST, selpercatinib può richiedere modifiche del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Ipertensione

Nei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib è stata segnalata ipertensione (vedere paragrafo 4.8). La pressione arteriosa deve essere controllata prima di iniziare il trattamento con selpercatinib, monitorata durante il trattamento con selpercatinib e, se necessario, trattata con la terapia antipertensiva standard. In base all'aumento dei livelli di pressione arteriosa, selpercatinib può richiedere modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2). Selpercatinib deve essere interrotto definitivamente se l'ipertensione clinicamente significativa non può essere controllata con terapia antipertensiva.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib è stato segnalato un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 5.1). Selpercatinib deve essere usato con cautela in pazienti con condizioni come la sindrome congenita del QT lungo o sindrome del QT lungo acquisita o altre condizioni cliniche che predispongono ad aritmia.

I pazienti devono avere un intervallo QTcF ≤ 470 ms ed elettroliti sierici entro i limiti di norma prima dell'inizio del trattamento con selpercatinib. Elettrocardiogramma ed elettroliti sierici devono essere monitorati in tutti i pazienti dopo 1 settimana di trattamento con selpercatinib, almeno una volta al mese per i primi 6 mesi o altrimenti come clinicamente indicato, modificando la frequenza sulla base dei fattori di rischio inclusi diarrea, vomito e/o nausea. Ipokaliemia, ipomagnesemia e ipocalcemia devono essere corrette prima di iniziare selpercatinib e durante il trattamento. Monitorare l'intervallo QT tramite ECG, con più frequenza nei pazienti che richiedono trattamento con medicinali concomitanti noti per prolungare l'intervallo QT.

Selpercatinib potrebbe richiedere interruzione o modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2).

Ipotiroidismo

Nei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib è stato segnalato ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.8). In tutti i pazienti è raccomandata la misurazione al basale, dei parametri di laboratorio della funzionalità tiroidea. I pazienti con ipotiroidismo preesistente, devono essere trattati secondo la pratica medica standard prima di iniziare il trattamento con selpercatinib. Tutti i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per segni e sintomi di disfunzione tiroidea durante il trattamento con selpercatinib. La funzionalità tiroidea deve essere monitorata periodicamente durante il trattamento con selpercatinib. I pazienti che sviluppano disfunzione tiroidea devono essere trattati secondo la pratica medica standard, tuttavia i pazienti potrebbero avere una risposta insufficiente alla sostituzione con levotiroxina (T4) poiché selpercatinib può inibire la conversione della levotiroxina a triiodotironina (T3) e può essere necessaria una supplementazione con liotironina (vedere paragrafo 4.5).

Forti induttori del CYP3A

L'uso concomitante di forti induttori del CYP3A4 deve essere evitato a causa del rischio di diminuire l'efficacia di selpercatinib (vedere paragrafo 4.5).

Donne in età fertile/contraccezione nelle donne e negli uomini

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di selpercatinib. Gli uomini con compagne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di selpercatinib (vedere paragrafo 4.6).

Fertilità

Sulla base di evidenze di sicurezza non cliniche, la fertilità maschile e femminile potrebbe essere compromessa dal trattamento con Retsevmo (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Uomini e donne devono chiedere consiglio sulle modalità per preservare la fertilità prima del trattamento.

Ipersensibilità

È stata segnalata ipersensibilità in pazienti che hanno ricevuto selpercatinib, e la maggioranza di eventi è stata osservata nei pazienti con NSCLC trattati in precedenza con immunoterapia anti PD-1/PD-L1 (vedere paragrafo 4.8). Segni e sintomi di ipersensibilità hanno incluso febbre, eruzione cutanea e artralgia o mialgia con diminuzione concomitante delle piastrine o aumento delle aminotransferasi.

Sospendere selpercatinib se si manifesta ipersensibilità, e iniziare il trattamento con steroidi. Sulla base del grado delle reazioni di ipersensibilità, selpercatinib può richiedere modifiche di dose (vedere paragrafo 4.2). Gli steroidi devono essere continuati fino a che il paziente raggiunge la dose target e poi diminuiti. Interrompere definitivamente selpercatinib nel caso di ipersensibilità ricorrente.

Emorragie

Eventi gravi, inclusa emorragia letale, sono stati segnalati in pazienti che hanno ricevuto selpercatinib (vedere paragrafo 4.8).

Interrompere definitivamente selpercatinib nei pazienti con emorragia potenzialmente letale o ricorrente severa (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da lisi tumorale (*Tumour lysis syndrome*, TLS)

In pazienti trattati con selpercatinib sono stati osservati casi di TLS. Fattori di rischio per TLS includono elevato carico tumorale, insufficienza renale cronica preesistente, oliguria, disidratazione, ipotensione e urina acida. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati, trattati come clinicamente indicato e dovrebbe essere considerata una profilassi appropriata che includa l'idratazione.

Epifisiolisi della testa del femore nei pazienti pediatrici

L'epifisiolisi della testa del femore è stata riportata in pazienti pediatrici (<18 anni di età) trattati con selpercatinib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per i sintomi indicativi di epifisiolisi della testa del femore e trattati come appropriato dal punto di vista medico e chirurgico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di selpercatinib

Il metabolismo di selpercatinib avviene attraverso il CYP3A4. Perciò, i medicinali in grado di influenzare l'attività dell'enzima CYP3A4 possono alterare la farmacocinetica di selpercatinib.

In vitro selpercatinib è un substrato per la glicoproteina P (*P-glycoprotein*, P-gp) e per la proteina di resistenza del cancro della mammella (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Tuttavia questi trasportatori non sembrano limitare l'assorbimento orale di selpercatinib, poiché la sua biodisponibilità è del 73% e la sua esposizione è aumentata in maniera minima dalla co-somministrazione di

rifampicina, inibitore della P-gp (incremento di circa il 6,5% e 19% rispettivamente nell'AUC₀₋₂₄ e C_{max} di selpercatinib).

Agenti che possono aumentare la concentrazione plasmatica di selpercatinib

La co-somministrazione di una dose singola di 160 mg di selpercatinib con itraconazolo, un forte inibitore del CYP3A, ha aumentato la C_{max} e AUC di selpercatinib rispettivamente del 30% e 130%, rispetto a selpercatinib somministrato da solo. Se devono essere co-somministrati forti inibitori del CYP3A e/o P-gp, inclusi a titolo esemplificativo, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, posaconazolo e nefazodone, la dose di selpercatinib deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Agenti che possono diminuire la concentrazione plasmatica di selpercatinib

La co-somministrazione di rifampicina, un forte induttore del CYP3A4 ha portato ad una diminuzione di circa l'87% ed il 70% rispettivamente dell'AUC e C_{max} di selpercatinib, rispetto a selpercatinib somministrato da solo. Di conseguenza, l'uso concomitante di forti induttori del CYP3A4, inclusi a titolo esemplificativo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina ed Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), deve essere evitato.

Effetti di selpercatinib sulla farmacocinetica di altri medicinali (aumenti nella concentrazione plasmatica)

Substrati sensibili del CYP2C8

Selpercatinib ha aumentato la C_{max} e AUC di repaglinide (un substrato del CYP2C8) rispettivamente di circa il 91% e il 188%. Perciò, la co-somministrazione con substrati sensibili del CYP2C8 (per es. odiaquina, cerivastatina, enzalutamide, paclitaxel, repaglinide, torasemide, sorafenib, rosiglitazone, buprenorfina, selexipag, dasabuvir e montelukast) deve essere evitata.

Substrati sensibili del CYP3A4

Selpercatinib ha aumentato la C_{max} e AUC di midazolam (un substrato CYP3A4) rispettivamente di circa il 39% e 54%. Perciò, l'uso concomitante di substrati sensibili al CYP3A4 (per es. alfentanil, avanafil, buspirone, conivaptan, darifenacin, darunavir, ebastina, lomitapide, lovastatina, midazolam, naloxegol, nisoldipina, saquinavir, simvastatina, tipranavir, triazolam, vardenafil) deve essere evitato.

Co-somministrazione di medicinali che agiscono sul pH gastrico

Selpercatinib ha una solubilità pH-dipendente, con una ridotta solubilità a valori di pH più alti. Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di selpercatinib quando co-somministrato con dosi giornaliere multiple di ranitidina (antagonista del recettore H₂) assunte 2 ore dopo la dose di selpercatinib.

Co-somministrazione con inibitori di pompa protonica

La co-somministrazione con dosi giornaliere multiple di omeprazolo (un inibitore della pompa protonica) ha diminuito l'AUC_{0-INF} e la C_{max} di selpercatinib, quando selpercatinib è stato somministrato a digiuno. La co-somministrazione con dosi giornaliere multiple di omeprazolo non ha cambiato in maniera significativa l'AUC_{0-INF} e C_{max} di selpercatinib, quando Retsevm è stato somministrato insieme al cibo.

Co-somministrazione con medicinali che sono substrati di trasportatori

Selpercatinib inibisce la proteina renale di estrusione multifarmaco e di tossine 1 (*multidrug and toxin extrusion protein 1*, MATE1). *In vivo*, può avvenire l'interazione di selpercatinib con substrati clinicamente rilevanti di MATE1, come la creatinina (vedere paragrafo 5.2).

Selpercatinib è un inibitore *in vitro* della P-gp e BCRP. *In vivo*, selpercatinib ha aumentato la C_{max} e l'AUC di dabigatran, un substrato della P-gp, rispettivamente del 43% e 38%. Pertanto, bisogna prestare attenzione quando si assume un substrato sensibile della P-gp (per es. fexofenadina,

dabigatran etexilato, colchicina, saxagliptin) e in particolare quelli con un indice terapeutico ristretto (per es. digossina) (vedere paragrafo 5.2).

Medicinali che possono essere meno efficaci quando somministrati con selpercatinib

Selpercatinib potrebbe inibire la D2 deiodinasi e quindi diminuire la conversione di levotiroxina (T4) a triiodotironina (T3). I pazienti potrebbero quindi avere una risposta insufficiente alla sostituzione con levotiroxina e potrebbe essere necessaria un'integrazione con liotironina (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne e negli uomini

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di selpercatinib. Gli uomini con compagne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di selpercatinib.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di selpercatinib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Retsevmo non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio sul feto.

Allattamento

Non è noto se selpercatinib sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con Retsevmo e per almeno una settimana dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di selpercatinib sulla fertilità negli esseri umani. Sulla base di studi sugli animali è probabile che la fertilità femminile e maschile sia compromessa dal trattamento con Retsevmo (vedere paragrafo 5.3). Uomini e donne devono chiedere consiglio sulle modalità per preservare la fertilità prima del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Retsevmo può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti di prestare attenzione mentre guidano o usano macchinari nel caso manifestino stanchezza o capogiri durante il trattamento con Retsevmo (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Viene riassunta la frequenza integrata di reazioni avverse al farmaco (ADR) riportate, nei pazienti trattati con selpercatinib da uno studio di fase 1/2 in aperto, multicentrico, con aumento della dose (LIBRETTO-001) e da due studi comparativi di fase 3 randomizzati multicentrici in aperto (LIBRETTO-431 e LIBRETTO-531). Le ADR gravi più comuni ($\geq 1,0\%$) sono infezione polmonare

(5,3 %), emorragia (2,4%), dolore addominale (2,1%), sodio ematico diminuito (2,0%), diarrea (1,5%), ipersensibilità (1,4%), vomito (1,3%), creatinina ematica aumentata (1,3%), piressia (1,3%), infezioni del tratto urinario (1,3%), ALT aumentata (1,0%), AST aumentata (1,0%).

Retsevmo è stato interrotto definitivamente a causa di eventi avversi emersi durante il trattamento nell'8,8% dei pazienti, indipendentemente dall'attribuzione. Le ADR più comuni che hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento (3 o più pazienti) sono state ALT aumentata (0,7%), stanchezza (0,5%), AST aumentata (0,4%), bilirubina ematica aumentata (0,3%), infezione polmonare (0,3%), trombocitopenia (0,3%), emorragia (0,3%) e ipersensibilità (0,3%).

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza integrata e la gravità delle ADR segnalate nei pazienti trattati con selpercatinib negli studi LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 e LIBRETTO-531 sono elencate nella tabella 3.

Le ADR sono classificate in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza secondo MedDRA. Per la classificazione della frequenza è stata usata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Il tempo mediano di trattamento con selpercatinib è stato di 30,09 mesi (LIBRETTO-001), 16,7 mesi (LIBRETTO-431) e 14,9 mesi (LIBRETTO-531).

Tabella 3 Reazioni avverse al farmaco in pazienti che hanno ricevuto selpercatinib (N = 1188)

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Termini MedDRA preferiti	Frequenza di tutti i gradi	Frequenza di grado ≥ 3
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie urinarie ^a	Molto comune	Comune
	Infezione polmonare ^b	Molto comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario ^c	Ipersensibilità ^d	Comune	Comune
Patologie endocrine	Ipotiroidismo	Molto comune	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Molto comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^e	Molto comune	Comune
	Capogiro ^f	Molto comune	Non comune
Patologie cardiache	QT dell'elettrocardiogramma prolungato ^g	Molto comune	Comune
Patologie vascolari	Ipertensione ^h	Molto comune	Molto comune
	Emorragia ⁱ	Molto comune	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Malattia polmonare interstiziale/polmonite ^j	Comune	Non comune
	Chilotorace	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^k	Molto comune	Comune
	Bocca secca ^l	Molto comune	Non Comune
	Dolore addominale ^m	Molto comune	Comune
	Stipsi	Molto comune	Non comune
	Nausea	Molto comune	Comune
	Vomito ⁿ	Molto comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Termini MedDRA preferiti	Frequenza di tutti i gradi	Frequenza di grado ≥ 3
	Stomatite ^o	Molto comune	Non comune
	Ascite chilosa ^p	Comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^q	Molto comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Epifisiolisi della testa del femore ^r	Comune	Comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile ^s	Molto comune	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema ^t	Molto comune	Comune
	Stanchezza ^u	Molto comune	Comune
	Piressia	Molto comune	Non comune
Esami diagnostici ^v	AST aumentata	Molto comune	Molto comune
	ALT aumentata	Molto comune	Molto comune
	Calcio diminuito	Molto comune	Comune
	Conta linfocitaria diminuita	Molto comune	Molto comune
	Conta dei leucociti diminuita	Molto comune	Comune
	Albumina diminuita	Molto comune	Comune
	Creatinina aumentata	Molto comune	Comune
	Sodio diminuito	Molto comune	Molto comune
	Fosfatasi alcalina aumentata	Molto comune	Comune
	Piastrine diminuite	Molto comune	Comune
	Bilirubina totale aumentata	Molto comune	Comune
	Conta dei neutrofilii diminuita	Molto comune	Comune
	Emoglobina diminuita	Molto comune	Comune
	Magnesio diminuito	Molto comune	Comune
	Potassio diminuito	Molto comune	Comune

^a Le infezioni delle vie urinarie comprendono infezione delle vie urinarie, cistite, urosepsi, infezione delle vie urinarie da Escherichia, pielonefrite da Escherichia, infezione renale, nitriti urinari presenti, pielonefrite, uretrite, infezione batterica delle vie urinarie e infezione urogenitale fungina.

^b L'infezione polmonare comprende polmonite, infezione polmonare, infezione polmonare da aspirazione, empiema, consolidamento polmonare, infezione pleurica, polmonite batterica, polmonite da stafilococco,

polmonite atipica, ascesso polmonare, polmonite da pneumocystis jirovecii, polmonite pneumococcica e polmonite respiratoria sinciziale virale, versamento pleurico infettivo e polmonite virale.

^c Reazioni di ipersensibilità sono state caratterizzate da eruzione maculo-papulare, spesso preceduta da febbre associata a artralgia/mialgia durante il primo ciclo di trattamento del paziente (tipicamente tra i giorni 7-21).

^d Ipersensibilità include ipersensibilità al farmaco e ipersensibilità.

^e Cefalea include cefalea, cefalea sinusale e cefalea tensiva.

^f Capogiri include capogiri, vertigine, presincope e capogiri posturali.

^g QT prolungato all'elettrocardiogramma include QT prolungato all'elettrocardiogramma e intervallo QT anormale all'elettrocardiogramma.

^h Ipertensione include ipertensione e pressione arteriosa aumentata.

ⁱ Emorragia include epistassi, emottisi, contusione, ematuria, emorragia rettale, emorragia vaginale, emorragia cerebrale, ematoma traumatico, sangue presente nell'urina, emorragia della congiuntiva, ecchimosi, sanguinamento gengivale, ematochezia, petecchie, vescicola ematica, ematoma spontaneo, ematoma della parete addominale, emorragia anale, angina bollosa emorragica, coagulazione intravascolare disseminata, emorragia dell'occhio, emorragia gastrica, emorragia gastrointestinale, emorragia intracranica, emorragia sottocutanea, emorragia emorroidale, ematoma epatico, emorragia intra-addominale, emorragia della bocca, emorragia esofagea, ematoma pelvico, ematoma periorbitale, emorragia periorbitale, emorragia faringea, contusione polmonare, porpora, ematoma retroperitoneale, emorragia della pelle, emorragia subaracnoidea, diverticolo intestinale emorragico, ematoma dell'occhio, ematemesi, emorragia, ictus emorragico, emorragia epatica, emorragia laringea, emorragia del tratto gastrointestinale inferiore, melena, menorragia, sangue occulto positivo, emorragia post procedurale, emorragia post menopausale, emorragia della retina, emorragia della sclera, emorragia subdurale, emotorace traumatico, emorragia tumorale, emorragia del tratto gastrointestinale superiore, emorragia uterina, ematoma al sito di iniezione del vaso, ematrosi ed ematoma.

^j Malattia polmonare interstiziale/polmonite include malattia polmonare interstiziale, polmonite, polmonite da radiazione, malattia polmonare restrittiva, sindrome da distress respiratorio acuto, alveolite, bronchiolite, istiocitosi a cellule di Langerhans, lesione polmonare da radiazione, malattia cistica polmonare, infiltrazione polmonare e opacità polmonare.

^k Diarrea include diarrea, incontinenza anale, urgenza di defecazione, movimenti intestinali frequenti e ipermotilità gastrointestinale.

^l Bocca secca include bocca secca e secchezza delle mucose.

^m Dolore addominale include dolore addominale, dolore addominale superiore, fastidio addominale, dolore addominale inferiore e dolore gastrointestinale.

ⁿ Vomito include vomito, conati di vomito e rigurgito.

^o Stomatite include stomatite, ulcerazione della bocca, infiammazione della mucosa ed eruzione vescicolare della mucosa orale.

^p Ascite chilosa include ascite chilosa e ascite chilosa (MedDRA LLTs).

^q Eruzione cutanea include eruzione cutanea, eruzione maculo-papulare, dermatite, esfoliazione cutanea, eruzione maculare, eruzione eritematosa, orticaria, dermatite allergica, eruzione esfoliativa, eruzione cutanea papulare, eruzione morbilliforme, eruzione pruriginosa, eruzione cutanea vescicolare, eruzione a farfalla, eruzione follicolare, eruzione cutanea generalizzata, esantema pustoloso e reazione cutanea.

^r L'epifisiolisi della testa del femore è stata comunemente osservata (6,4%) in pazienti pediatrici (<18 anni di età) trattati con selpercatinib (n=47).

^s La disfunzione erettile è stata osservata molto comunemente (12,4%) in pazienti di sesso maschile trattati con selpercatinib negli studi clinici (n=986).

^t Edema include edema periferico, edema facciale, edema periorbitale, gonfiore del viso, edema localizzato, gonfiore periferico, edema generalizzato, edema delle palpebre, gonfiore oculare, linfoedema, edema genitale, edema scrotale, angioedema, edema oculare, edema, edema dello scroto, edema cutaneo, gonfiore, edema orbitale, edema del testicolo e tumefazione vulvovaginale, tumefazione orbitale, edema del pene, gonfiore periorbitale e tumefazione della palpebra.

^u Stanchezza include stanchezza, astenia e malessere.

^v Sulla base delle valutazioni di laboratorio. La percentuale è calcolata in base al numero di pazienti con valutazione basale e almeno una valutazione post basale come denominatore.

Descrizione di reazioni avverse selezionate in pazienti trattati con selpercatinib

Innalzamento delle aminotransferasi (AST / ALT aumentate)

Sulla base della valutazione di laboratorio, sono stati segnalati innalzamenti di ALT e AST rispettivamente nel 59,4 % e 61 % dei pazienti. Innalzamenti di grado 3 o 4 di ALT o AST sono stati segnalati rispettivamente nel 14,1% e 9,5% dei pazienti.

Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 4,7 settimane per l'aumento di AST (intervallo: 0,7; 227,9) e di 4,4 settimane per l'aumento di ALT (intervallo: 0,9; 186,1) nello studio LIBRETTO-001; 5,1 settimane (intervallo: 0,7; 88,1) per l'aumento di AST e 5,1 settimane (intervallo: 0,7; 110,9) per l'aumento di ALT nello studio LIBRETTO-431; 6,1 settimane (intervallo: 0,1; 85,1) per l'aumento di AST e di 6,1 settimane (intervallo 0,1; 85,1) per l'aumento di ALT nello studio LIBRETTO-531.

Si raccomanda la modifica della dose per pazienti che sviluppano aumento delle ALT o AST di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2).

Prolungamento dell'intervallo QT

Nei 837 pazienti che hanno effettuato l'ECG nello studio LIBRETTO-001, la revisione dei dati dell'ECG ha mostrato che l'8,1% dei pazienti aveva registrato un valore massimo post-basale di QTcF > 500 ms e il 21,6% dei pazienti un incremento massimo dal basale nell'intervallo QTcF > 60 ms. Nei 156 pazienti dello studio LIBRETTO-431 ai quali è stato effettuato l'ECG, il 5,1% dei pazienti aveva un valore massimo di QTcF post-basale >500 msec e il 16,7% dei pazienti aveva un aumento massimo >60 msec rispetto al basale negli intervalli QTcF. Nei 191 pazienti dello studio LIBRETTO-531 ai quali è stato effettuato l'ECG, il 3,7% dei pazienti aveva un valore massimo di QTcF post-basale > 500 msec e il 17,8% dei pazienti aveva un innalzamento massimo di QTcF > 60 msec rispetto al basale.

Negli studi LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 e LIBRETTO-531 non sono stati segnalati casi di torsioni di punta, eventi di grado ≥ 3 o aritmie clinicamente significative emergenti dal trattamento, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare o flutter ventricolare. Eventi fatali di morte improvvisa e arresto cardiaco sono stati riportati in pazienti con anamnesi cardiaca significativa. Considerando tutti gli studi, due pazienti (0,2%) hanno interrotto il trattamento con selpercatinib a causa del prolungamento dell'intervallo QT.

Retsevmo può richiedere interruzione o modifica della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Iperensione

Negli 837 pazienti nei quali è stata misurata la pressione arteriosa nello studio LIBRETTO-001, l'aumento mediano massimo della pressione sistolica dal basale era di 32 mmHg (intervallo: -15, +100). I risultati sulla pressione diastolica erano simili ma gli incrementi sono stati di minore entità.

Nello studio LIBRETTO-001, solo il 10,3% dei pazienti ha mantenuto il livello basale durante il trattamento; il 40,7% ha avuto un incremento di 1 grado, il 38,5% di 2 gradi e il 9,8% di 3 gradi. Un evento avverso di ipertensione emergente dal trattamento è stato segnalato nel 44,8% dei pazienti con storia di ipertensione (28,2% di grado 3, 4) e nel 41,7% dei pazienti senza storia di ipertensione (14,1% di grado 3, 4).

Nei 154 pazienti trattati con selpercatinib che hanno avuto misurazioni della pressione arteriosa nello studio LIBRETTO-431, il 23,4% dei pazienti trattati con selpercatinib ha mantenuto il grado basale durante il trattamento, il 49,4% ha avuto un incremento di 1 grado, il 22,7% ha avuto un incremento di 2 gradi e il 3,3% ha avuto un incremento di 3 gradi.

Nei 192 pazienti trattati con selpercatinib che hanno avuto misurazioni della pressione arteriosa nello studio LIBRETTO-531, il 20,8% dei pazienti trattati con selpercatinib ha mantenuto il grado basale durante il trattamento, il 43,8% ha avuto un incremento di 1 grado, il 27,6% ha avuto un incremento di 2 gradi e il 6,8% ha avuto un incremento di 3 gradi.

Complessivamente, un totale pari al 19,8% dei pazienti nello studio LIBRETTO-001, 20,3% dei pazienti nello studio LIBRETTO-431 e 19,2% di pazienti nello studio LIBRETTO-531 ha manifestato ipertensione di grado 3 emergente dal trattamento (definita come una pressione sistolica massima superiore a 160 mmHg). Iperensione di grado 4 emergente dal trattamento è stata riportata nello

0,1% dei pazienti nello studio LIBRETTO-001 e nessuna è stata riportata negli studi LIBRETTO-431 e LIBRETTO-531.

Due pazienti (0,2%) hanno interrotto permanentemente il trattamento a causa dell'ipertensione nello studio LIBRETTO-001 e nessun paziente negli studi LIBRETTO-431 e LIBRETTO-531. È raccomandata la modifica della dose in pazienti che sviluppano ipertensione (vedere paragrafo 4.2). Selpercatinib deve essere interrotto in maniera definitiva se l'ipertensione clinicamente significativa non può essere controllata con terapia anti-ipertensiva (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità

Segni e sintomi di ipersensibilità hanno incluso febbre, eruzione cutanea e artralgia o mialgia con concomitante diminuzione delle piastrine o incremento dell'aminotransferasi.

Nello studio LIBRETTO-001, il 24,0% (201/837) dei pazienti trattati con selpercatinib aveva ricevuto precedentemente immunoterapia con anti PD-1/PD-L1. L'ipersensibilità si è verificata in un totale del 5,7% (48/837) dei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib, inclusa l'ipersensibilità di grado 3 nell'1,9% (16/837) dei pazienti.

Dei 48 pazienti con ipersensibilità nello studio LIBRETTO-001, il 54,2% (26/48) era affetto da NSCLC e aveva ricevuto precedente immunoterapia con anti-PD-1/PD-L1.

Nello studio LIBRETTO-001, ipersensibilità di grado 3 si è manifestata nel 3,5% (7/201) dei pazienti precedentemente trattati con immunoterapia con anti-PD-1/PD-L1.

Nello studio LIBRETTO-001 il tempo mediano per l'insorgenza era di 1,9 settimane (intervallo tra 0,7 settimane e 203,9 settimane): 1,7 settimane nei pazienti con precedente immunoterapia anti-PD/PD-L1 e 4,4 settimane nei pazienti che erano *naïve* all'immunoterapia anti-PD-1/PD-L1.

Lo studio LIBRETTO-431 ha arruolato pazienti con NSCLC avanzato o metastatico. L'ipersensibilità si è verificata in un totale dell'1,9% (3/158) dei pazienti trattati con selpercatinib, inclusa ipersensibilità di grado 3 nello 0,6% (1/158) dei pazienti. In un'analisi integrata dei pazienti con NSCLC che hanno ricevuto selpercatinib e che erano stati precedentemente trattati con terapia anti-PD-1/PD-L1 sulla base degli studi LIBRETTO-001 e LIBRETTO-431 (N=205), l'ipersensibilità si è verificata nel 16,6% dei pazienti, inclusa l'ipersensibilità \geq Grado 3 nel 5,9% dei pazienti.

Lo studio LIBRETTO-531 ha arruolato pazienti con MTC avanzato o metastatico. L'ipersensibilità si è verificata in 1 paziente (0,5% [1/193]) in trattamento con selpercatinib. Questo paziente ha manifestato ipersensibilità di grado 3.

Retsevmo potrebbe richiedere interruzione o modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2).

Emorragie

Eventi emorragici di Grado ≥ 3 si sono verificati nel 2,5% dei pazienti trattati con selpercatinib negli studi LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 e LIBRETTO-531. Lo studio LIBRETTO-001 includeva 4 pazienti (0,5%) con eventi emorragici fatali, due casi di emorragia cerebrale e un caso ciascuno di emorragia dal sito di tracheostomia e di emottisi. Negli studi LIBRETTO-431 e LIBRETTO-531 non sono stati riportati eventi emorragici fatali nei pazienti trattati con selpercatinib. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 34,1 settimane (intervallo: tra 0,1 e 234,6 settimane) nello studio LIBRETTO-001, 16,8 settimane (intervallo tra 1,1 e 94,1 settimane) nello studio LIBRETTO-431 e 10,7 settimane (intervallo tra 1,0 e 124,1 settimane) nello studio LIBRETTO-531.

Selpercatinib deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con emorragia potenzialmente letale o ricorrente severa (vedere paragrafo 4.2).

Informazioni aggiuntive su popolazioni particolari

Pazienti pediatrici

Nello studio LIBRETTO-001 vi erano 3 pazienti di età < 18 anni (intervallo: 15-17 anni) con MTC con mutazione RET. Nello studio LIBRETTO-121 vi erano 8 pazienti di età < 18 anni (intervallo: 12-17 anni) con cancro della tiroide RET fusione positivo. Nello studio LIBRETTO-531 c'era 1 paziente di 12 anni di età con MTC con mutazione RET. Casi di epifisiolisi della testa del femore sono stati riportati in pazienti < 18 anni di età trattati con selpercatinib (vedere paragrafo 4.4). Non sono stati identificati altri risultati sulla sicurezza in ragazzi di età inferiore a 18 anni.

Anziani

Nei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib nello studio LIBRETTO-001, il 24,7% era di età compresa tra 65 e 74 anni, 8,6% era di età compresa tra 75 e 84 anni e l'1,0% di età ≥ 85 anni. Nello studio LIBRETTO-431, il 26,6% dei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib aveva un'età compresa tra 65 e 74 anni, il 9,5% aveva un'età compresa tra 75 e 84 anni e l'1,3% aveva un'età ≥ 85 anni. Nello studio LIBRETTO-531, il 20,2% dei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib aveva un'età compresa tra 65 e 74 anni, il 5,2% aveva un'età compresa tra 75 e 84 anni e nessuno aveva ≥ 85 anni. La frequenza degli eventi avversi seri è stata più alta nei pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni (58,0%), 75-84 anni (62,5%) e ≥ 85 anni (100,0%) rispetto ai pazienti di età < 65 anni (46,7%) nello studio LIBRETTO-001 e nello studio LIBRETTO-431, ≥ 65 -74 anni (38,1%), 75-84 anni (46,7%), ≥ 85 anni (50,0%), rispetto a quelli di età < 65 anni (31,3%). Nello studio LIBRETTO-531 la frequenza degli eventi avversi seri è stata più alta nei pazienti di età compresa tra 75 e 84 anni (50%) rispetto ai pazienti di età < 65 anni (20,8%) e di età compresa tra 65-74 anni (17,9%).

Nello studio LIBRETTO-001 la frequenza degli eventi avversi (EA) che hanno portato all'interruzione di selpercatinib è stata più alta nei pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni (10,1%), 75-84 anni (19,4%) e ≥ 85 anni (37,5%) rispetto ai pazienti di età < 65 anni (7,6%). Nello studio LIBRETTO-431, la frequenza di eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento con selpercatinib è stata più alta nei pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni (14,3%), 75-84 anni (20,0%) rispetto ai pazienti < 65 anni (7,1%) di età. Nessun paziente di età ≥ 85 anni ha interrotto il trattamento con selpercatinib a causa di eventi avversi.

Nello studio LIBRETTO-531, la frequenza degli eventi avversi che hanno portato all'interruzione di selpercatinib è stata più alta nei pazienti di età compresa tra 75 e 84 anni (10%) e ≥ 65 -74 anni (7,7%) rispetto ai pazienti di < 65 anni (3,5%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati stabiliti i sintomi del sovradosaggio. In caso di sospetto sovradosaggio, deve essere fornita una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antineoplastici e agenti immunomodulatori, agenti antineoplastici inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01EX22.

Meccanismo d'azione

Selpercatinib è un inibitore del recettore tirosin chinasi riarrangiato durante la transfezione (*rearranged during transfection*, RET). Selpercatinib ha inibito isoforme wild type di RET e numerose isoforme mutate di RET così come VEGFR1 e VEGFR3 (*vascular endothelial growth factor receptor*) con valori di IC_{50} che vanno da 0,92 nM a 67,8 nM. In altri saggi enzimatici, selpercatinib ha inibito anche FGFR 1, 2 e 3 (*fibroblast growth factor receptor*) a concentrazioni più alte di quelle che erano ancora clinicamente ottenibili. In un saggio di legame, alla concentrazione di 1 μ M di selpercatinib, è stata osservata una significativa attività di legame antagonista ($> 50\%$) per il trasportatore 5-HT (serotonina) (70,2% antagonista) e per l'adrenorecettore $\alpha 2C$ (51,7% antagonista). La concentrazione

di 1 µM è circa 7 volte superiore alla concentrazione massima plasmatica libera della dose efficace di selpercatinib.

Alcune mutazioni puntiformi di RET o riarrangiamenti cromosomici che coinvolgono fusioni *in frame* di RET con vari partner possono dare origine a proteine RET di fusione chimeriche costitutivamente attive, che possono agire come driver oncogenici, promuovendo la proliferazione di linee cellulari tumorali. Nei modelli tumorali *in vitro* e *in vivo* selpercatinib ha dimostrato attività antitumorale in cellule portatrici dell'attivazione costitutiva della proteina RET risultante da fusioni e mutazioni geniche, inclusi CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M e RET M918T. In aggiunta, selpercatinib ha mostrato attività antitumorale nei topi in cui era stato impiantato a livello intracranico un tumore RET fusione-positivo derivato da un paziente.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio approfondito sul QT con 32 soggetti sani come controllo positivo, non sono stati rilevati cambiamenti considerevoli (cioè > 20 ms) nell'intervallo QTcF a concentrazioni di selpercatinib simili a quelle osservate con le schede di dosaggio terapeutico. Un'analisi esposizione-risposta ha indicato che concentrazioni al di sopra di quelle terapeutiche possono portare ad un incremento nel QTc > 20 ms.

Nei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib, è stato segnalato un prolungamento dell'intervallo QT. Di conseguenza, nei pazienti può essere necessaria interruzione o modifica della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Retsevmo è stata valutata in pazienti adulti con NSCLC avanzato RET fusione-positivo, cancro della tiroide RET fusione-positivo, altri tumori solidi RET fusione-positivi e in pazienti adulti e adolescenti con MTC e mutazione di RET arruolati in uno studio multicentrico di fase 1/2, in aperto, a braccio singolo: lo studio LIBRETTO-001. L'efficacia di Retsevmo nel NSCLC RET fusione positivo è stata confermata nello studio di fase 3 LIBRETTO-431 (vedere paragrafo NSCLC RET fusione positivo naïve al trattamento). L'efficacia di Retsevmo nel MTC con mutazione di RET, è stata confermata nello studio di fase 3 LIBRETTO-531 (vedere paragrafo Cancro midollare della tiroide (MTC) con mutazione di RET naïve al trattamento con vandetanib e cabozantinib).

Lo studio LIBRETTO-001 era costituito da due parti: la fase 1 (incremento della dose) e la fase 2 (espansione della dose). L'obiettivo primario della fase 1 è stato determinare la dose di selpercatinib raccomandata per la fase 2. L'obiettivo primario della fase 2 è stato valutare l'attività anti-tumorale di selpercatinib attraverso la determinazione del tasso di risposta obiettiva (objective response rate, ORR), valutato da un comitato di revisione indipendente. Sono stati arruolati pazienti con patologia misurabile o non-misurabile come determinato dai criteri RECIST 1.1, con evidenza di un'alterazione del gene RET nel tumore. Pazienti con metastasi al sistema nervoso centrale (SNC) erano eleggibili se stabili, mentre sono stati esclusi pazienti con tumore primario sintomatico a carico del SNC e metastasi sintomatiche, carcinomatosi leptomeningea o compressione del midollo spinale. Sono stati esclusi pazienti con alterazione driver primaria nota diversa da RET, patologia cardiovascolare in atto clinicamente significativa o anamnesi di infarto del miocardio, intervallo QTcF > 470 ms.

Pazienti nella fase 2 dello studio hanno ricevuto Retsevmo 160 mg per via orale due volte al giorno fino a tossicità inaccettabile o progressione di malattia. L'identificazione di un'alterazione del gene RET è stata determinata in maniera prospettica in laboratori locali che usavano sequenziamento di nuova generazione (*next generation sequencing*, NGS), reazioni a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) o ibridizzazione fluorescente in situ (*fluorescence in situ hybridization*, FISH). La principale misura dell'esito di efficacia è stata l'ORR in accordo al RECIST v1.1 come valutato dal Comitato di Revisione Indipendente (*Independent Review Committee*, IRC). Gli esiti di efficacia secondari hanno incluso la durata della risposta (DOR), la progressione libera da malattia (*progression free survival*, PFS) e la sopravvivenza complessiva (*overall survival*, OS).

LIBRETTO-431

L'efficacia di Retsevmo nel NSCLC RET fusione positivo è stata confermata nello studio LIBRETTO-431, uno studio di confronto multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase 3, che ha confrontato selpercatinib con la terapia a base di platino e pemetrexed con o senza pembrolizumab in pazienti con NSCLC avanzato o metastatico RET fusione positivo. Erano eleggibili i pazienti adulti con NSCLC istologicamente confermato, non resecabile, localmente avanzato o metastatico senza precedente terapia sistemica per la malattia metastatica. Erano eleggibili anche i pazienti che avevano ricevuto una terapia adiuvante o neoadiuvante se l'ultima dose di trattamento sistemico era stata completata almeno 6 mesi prima della randomizzazione. I pazienti hanno ricevuto 160 mg di selpercatinib due volte al giorno (dose iniziale) o una terapia a base di platino e pemetrexed con o senza pembrolizumab. I pazienti sono stati stratificati in base alla regione geografica (Asia orientale vs. altrove), allo stato rispetto alle metastasi cerebrali valutate dallo sperimentatore al basale (assenti o sconosciute vs presenti) e se lo sperimentatore aveva intenzione (prima della randomizzazione) di trattare il paziente con o senza pembrolizumab. La misura primaria dell'outcome di efficacia era la PFS secondo RECIST 1.1 mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR). Gli esiti secondari di efficacia includevano OS, ORR/DOR/tasso di controllo della malattia (*Disease Control Rate*, DCR) mediante BICR, ORR/DOR intracranico mediante BICR e tempo di deterioramento dei sintomi polmonari mediante NSCLC-questionario di valutazione dei sintomi (*Symptom Assessment Questionnaire*, SAQ).

Dei 261 pazienti arruolati e randomizzati nella popolazione intention-to treat (ITT) dello studio LIBRETTO-431, 212 sono stati stratificati in base al fatto che lo sperimentatore intendesse che il paziente ricevesse pembrolizumab (prima della randomizzazione), per formare la popolazione ITT-Pembrolizumab. Nella popolazione ITT-Pembrolizumab, 129 pazienti hanno ricevuto selpercatinib mentre 83 hanno ricevuto chemioterapia a base di pembrolizumab con pemetrexed. L'età mediana dei pazienti nella popolazione ITT-Pembrolizumab era di 61,5 anni (intervallo da 31 a 84 anni). Il 53,3% dei pazienti era di sesso femminile. Il 41,3% dei pazienti erano bianchi, il 56,3% asiatici, l'1% neri. Il 67,9% non aveva mai fumato. Nella popolazione ITT Pembrolizumab, il 93% presentava una malattia metastatica e il 20,3% dei pazienti presentava metastasi del SNC al basale. Il performance status ECOG è stato riportato come 0-1 (96,7%) o 2 (3,3%). Il partner di fusione più comune è stato KIF5B (44,8%), seguito da CCDC6 (9,9%). Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di miglioramento della PFS in entrambe le popolazioni ITT-Pembrolizumab e ITT. I risultati primari di efficacia per la popolazione di ITT-Pembrolizumab per i pazienti naïve al trattamento con NSCLC RET fusione positivo sono riassunti nella Tabella 4 e nella Figura 1.

Tabella 4 LIBRETTO-431: Sintesi dei dati di efficacia (valutazione BICR, popolazione ITT-Pembrolizumab)

	Selpercatinib	Controllo (chemioterapia con platino e pemetrexed con pembrolizumab)
Sopravvivenza libera da progressione	N = 129	N = 83
Mediana [mesi] (IC 95%)	24,84 (16,89; NS)	11,17 (8,77; 16,76)
Hazard ratio (IC 95%)	0,465 (0,309; 0,699)	
Stratified log rank p-value	0,0002	
Tasso di PFS a 24 mesi (%) (IC 95%)	54,2 (43,6; 63,6)	31,6 (20,1; 43,7)
Risposta obiettiva (RC + RP)		
%(IC 95%)	83,7 (76,2; 89,6)	65,1 (53,8; 75,2)
Risposta completa n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Risposta parziale n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Durata della risposta (mesi)*		
Mediana (mesi) (IC 95%)	24,18 (17,94; NS)	11,47 (9,66; 23,26)

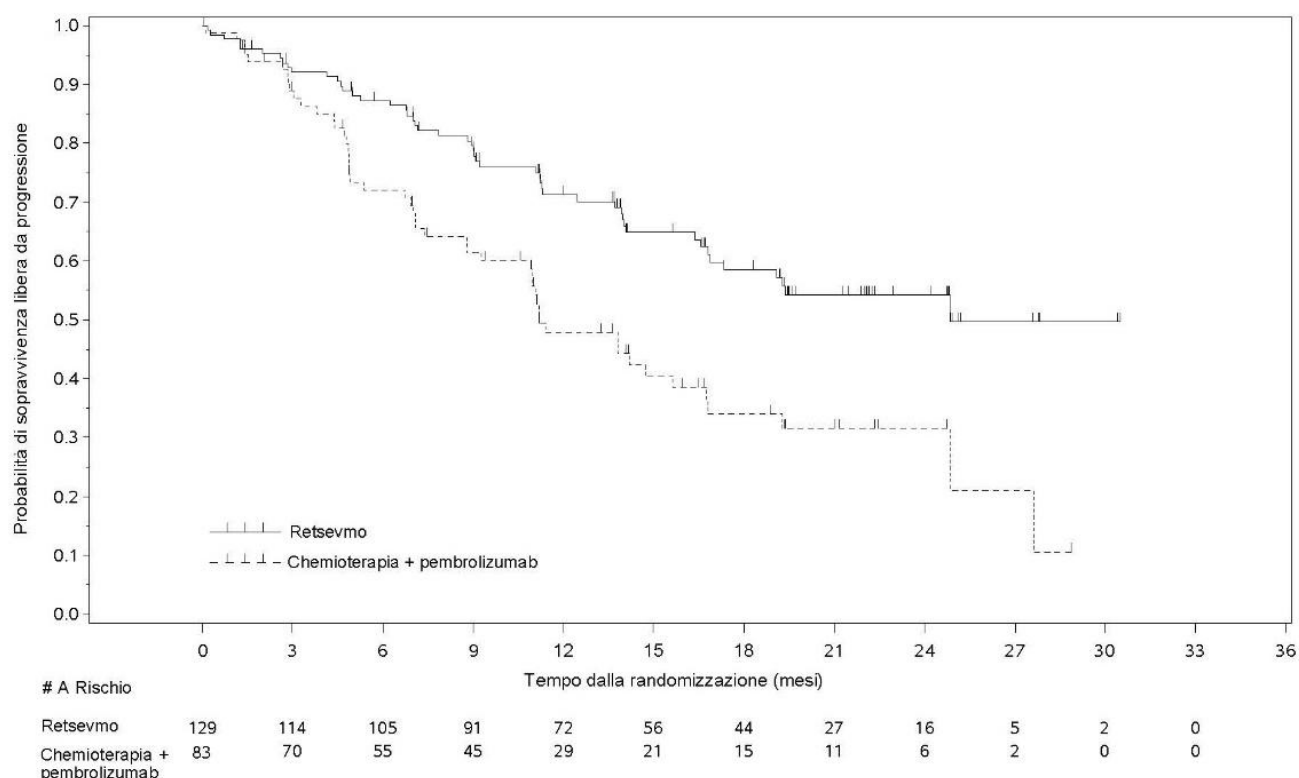
Tasso (%) di pazienti con durata della risposta		
24 mesi (IC 95%)	59,6 (47,5; 69,8)	22,8 (6,3; 45,5)

IC = Intervallo di confidenza, RC = risposta completa, NS = non stimabile, RP = risposta parziale

*La durata mediana del follow-up è stata di 17,97 mesi (25°, 75° percentile: 12,32; 21,03) nel braccio selpercatinib e di 14,55 mesi (25°, 75° percentile: 9,69; 20,73) nel braccio di controllo.

Data di cut off dei dati: 01 maggio 2023.

Figura 1. LIBRETTO-431: Diagramma di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (valutazione BICR, popolazione ITT-Pembrolizumab)



Data di cut-off dei dati: 01 maggio 2023

La OS non era matura al momento dell'analisi primaria della PFS.

Al momento di un'analisi descrittiva ad interim aggiornata dell'OS (43% degli eventi di OS prespecificati necessari per l'analisi finale, con data lock dei dati del 1° maggio 2024), nella popolazione ITT, sono stati osservati 75 eventi nei due bracci e l'Hazard Ratio (HR) è stato di 1,259 [(IC 95%: 0,777, 2,040); p= 0, 3496]. A 30 mesi, la sopravvivenza globale stimata è stata del 71% (IC 95%: 63,78) e del 76% (IC 95%: 66,84) rispettivamente nel braccio selpercatinib e nel braccio di controllo. La OS può essere influenzata dallo squilibrio nelle terapie post-progressione. Dei 68 pazienti del braccio di controllo che hanno avuto progressione della malattia, 50 pazienti (74%) hanno ricevuto selpercatinib alla progressione. Dei 71 pazienti del braccio selpercatinib che hanno avuto progressione della malattia, 16 (23%) hanno ricevuto chemioterapia e/o terapia con inibitori del checkpoint immunitario e 44 (62%) hanno continuato a ricevere selpercatinib.

Nella popolazione ITT-Pembrolizumab, selpercatinib ha ritardato significativamente il tempo di peggioramento dei sintomi NSCLC riferiti dai pazienti, come misurato dal punteggio totale del NSCLC-SAQ (aumento di ≥ 2 punti) rispetto al controllo (HR: 0,34 [IC 95%: 0,20; 0,55]; il tempo mediano non è stato raggiunto per il braccio selpercatinib rispetto a 1,9 mesi [IC 95%: 0,7; 6,6]) per il braccio di controllo. Inoltre, selpercatinib ha ritardato significativamente il tempo necessario al

deterioramento confermato della funzione fisica e ha mantenuto la qualità complessiva della vita nel tempo.

LIBRETTO-001

Dei 362 pazienti con NSCLC *RET* fusione positivo arruolati nello studio LIBRETTO-001, 69 erano *naïve* al trattamento. L'età mediana era 63 anni (intervallo da 23 a 92 anni). Il 62,3% dei pazienti erano di sesso femminile, il 69,6% bianchi, il 18,8% asiatici, il 5,8% neri e il 69,6% non aveva mai fumato. La maggior parte dei pazienti (98,6%), presentavano malattia metastatica all'arruolamento e il 23,2% aveva metastasi del SNC al basale, come valutato dallo sperimentatore. L'ECOG performance status è stato riportato come 0-1 (94,2%) o 2 (5,8%). Il partner di fusione più comune era il KIF5B (69,6%), seguito da CCDC6 (14,5%) e infine NCOA4 (1,4%). I risultati di efficacia per pazienti con NSCLC *RET* fusione positivo *naïve* al trattamento sono riassunti nella tabella 5.

Tabella 5 LIBRETTO-001: Risposta obiettiva e durata della risposta

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	69
Risposta obiettiva (RC + RP)	
% (IC 95%)	82,6 (71,6; 90,7)
Risposta completa n (%)	5 (7,2)
Risposta parziale n (%)	52 (75,4)
Durata della risposta (mesi)*	
Mediana, IC 95%	20,23 (15,4; 29,5)
Tasso di pazienti con durata della risposta (%)	
≥ 6 mesi (IC 95%)	87,5 (75,5; 93,8)
≥ 12 mesi (IC 95%)	66,7 (52,4; 77,6)

IC = Intervallo di confidenza, RC = risposta completa, RP = risposta parziale

*La durata mediana del follow up è stata 37,09 mesi (25°,75° percentile: 24,0; 45,1)

Data di cut-off dei dati: 13 gennaio 2023.

NSCLC RET fusione positivo precedentemente trattato

Nello studio LIBRETTO-001 un totale di 247 pazienti avevano ricevuto un precedente trattamento chemioterapico a base di platino. L'età mediana era 61 anni (intervallo da 23 a 81 anni). Il 56,7% dei pazienti erano di sesso femminile. La categorizzazione dei pazienti è stata: 43,7% bianchi, il 47,8% asiatici, il 4,9% neri e il 66,8% non aveva mai fumato. La maggior parte dei pazienti (98,8%) presentava malattia metastatica all'arruolamento e il 31,2% aveva metastasi del SNC al basale come valutato dallo sperimentatore. L'ECOG performance status è stato riportato come 0-1 (97,1%) o 2 (2,8%). Il partner di fusione più comune è stato KIF5B (61,9%), seguito da CCDC6 (21,5%) e infine NCOA4 (2,0%). La mediana del numero di precedenti terapie sistemiche è stata 2 (intervallo 1-15) e il 43,3% (n = 107/247) ha ricevuto 3 o più precedenti regimi sistemiche; trattamenti precedenti includevano terapia anti PD1/PD-L1 (58,3%), inibitori multi-kinasi (*multi-kinase inhibitor*, MKI) (31,6%) e taxani (34,8%); il 41,3% aveva ricevuto altre terapie sistemiche. I risultati di efficacia per il precedente trattamento del NSCLC per i pazienti *RET* fusione positivi sono riassunti nella tabella 6.

Tabella 6 LIBRETTO-001: Risposta obiettiva e durata della risposta

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	247
Risposta obiettiva (RC + RP)	
%(IC 95%)	61,5 (55,2; 67,6)
Risposta completa n (%)	20 (8,1)
Risposta parziale n (%)	132 (53,4)

Durata della risposta (mesi)*	
Mediana (IC 95%)	31,6 (20,4; 42,3)
Tasso (%) di pazienti con durata della risposta	
≥ 6 mesi (IC 95%)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 mesi (IC 95%)	73,0 (65,0; 79,5)

IC = Intervallo di confidenza, RC = risposta completa, RP = risposta parziale

*La durata mediana del follow-up è stata 39,52 mesi (25°, 75° percentile: 24,6; 45,0).

Data di cut-off dei dati: 13 gennaio 2023.

Risposta del SNC nel NSCLC RET fusione-positivo

Nello studio LIBRETTO-431 l'ORR del SNC valutato mediante BICR è stato dell'82,4% (14/17 IC 95%: 56,6; 96,2) nei 17 pazienti con metastasi cerebrali misurabili al basale trattati con selpercatinib, rispetto al 58,3% (7/12 IC 95%: da 27,7 a 84,4) nei 12 pazienti nel braccio di controllo della popolazione ITT-Pembrolizumab. La RC è stata osservata in 6/17 (35,3%) dei pazienti nel braccio selpercatinib rispetto a 2/12 (16,7%) pazienti nel braccio di controllo. Con un tempo di follow-up mediano per DOR di 9,92 mesi (IC 95%: 7,66; 18,10) nel braccio selpercatinib e di 12,68 mesi (IC 95%: 2,79; NS) nel braccio di controllo, la DOR mediana non è stata raggiunta per selpercatinib (IC 95%: 7,62; NS) rispetto a 13,4 mesi (IC 95%: 3,45; NS) del controllo. In 192 pazienti con scansioni intracraniche disponibili al basale, l'hazard ratio causa-specifica per il tempo alla progressione del SNC, come valutato mediante BICR, è stato di 0,28; IC 95%: 0,12; 0,68 (HR di 0,17; IC 95%: 0,04; 0,69 per 150 pazienti senza metastasi intracraniche basali e HR di 0,61; IC 95%: 0,19; 1,92 per 42 pazienti con metastasi intracraniche al basale). 8 pazienti (6,7%) nel braccio selpercatinib hanno avuto un primo evento di progressione del SNC rispetto a 13 pazienti (18,1%) nel braccio di controllo.

Nello studio LIBRETTO-001 l'ORR nel SNC valutata dall'IRC è stata 84,6% (22/26; IC 95%: 65,1; 95,6) nei 26 pazienti con malattia misurabile. L'RC è stata osservata in 7 pazienti (26,9%) e l'RP in 15 pazienti (57,5%). La DOR mediana del SNC è stata 9,36 mesi (IC 95%: 7,4; 15,3).

Cancro della tiroide RET fusione positivo naïve al trattamento sistemico

Dei pazienti con cancro della tiroide RET fusione positivo naïve alla terapia sistemica diversa dallo iodio radioattivo e arruolati nello studio LIBRETTO-001, 24 pazienti hanno avuto l'opportunità di essere seguiti per almeno 6 mesi e sono stati considerati eleggibili per la valutazione dell'efficacia. L'età mediana era di 60,5 anni (intervallo (range) da 20 a 84 anni). Il 58,3% dei pazienti era di sesso maschile. Il 75% dei pazienti erano bianchi. L'ECOG performance status è stato riportato come 0-1 (95,8%) o 2 (4,2%). Il 100% dei pazienti aveva una storia di malattia metastatica. 22 dei 24 pazienti (91,7%) hanno ricevuto iodio radioattivo prima dell'arruolamento e quindi sono stati considerati refrattari allo iodio radioattivo. Le diverse istologie rappresentate nei 24 pazienti includevano: papillare (n=23) e scarsamente differenziato (n=1). Il partner di fusione più comune è stato CCDC6 (62,5%) seguito da NCOA4 (29,2%). I risultati di efficacia per i pazienti con cancro della tiroide RET fusione positivo naïve al trattamento sistemico, sono riassunti nella Tabella 7.

Tabella 7 LIBRETTO-001: Risposta obiettiva e durata della risposta

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	24
Risposta obiettiva (RC + RP)	
% (95% IC)	95,8 (78,9; 99,9)
Risposta completa n (%)	5 (20,8)
Risposta parziale n (%)	18 (75,0)
Durata della risposta (mesi)*	
Mediana (95% IC)	NS (42,8; NS)

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	24
Tasso (%) di pazienti con durata della risposta	
≥ 12 mesi (95% IC)	100,0 (100,0; 100,0)
≥ 24 mesi (95% IC)	94,4 (66,6; 99,2)
≥ 36 mesi (95% IC)	88,9 (62,4; 97, 1)

IC = Intervallo di confidenza, RC = risposta completa, NS = non stimabile RP = risposta parziale

* La durata mediana del follow-up è stata 54,80 mesi (25°, 75° percentile: 32,3; 62,5)

Data di cut-off dei dati: 14 febbraio 2025

Cancro della tiroide RET fusione-positivo pretrattato

Dei pazienti con cancro della tiroide RET fusione-positivo precedentemente trattati con terapia sistemica diversa dallo iodio radioattivo e che sono stati arruolati nello studio LIBRETTO-001, 41 pazienti hanno avuto la possibilità di essere seguiti per almeno 6 mesi e sono stati considerati eleggibili per la valutazione dell'efficacia. L'età mediana è stata di 58 anni (intervallo tra 25 e 88 anni), il 43,9% dei pazienti era di sesso maschile, il 58,5% bianchi, mentre il 29,3% asiatici, il 7,3% neri. L'ECOG performance status era 0-1 (92,7%) o 2 (7,3%). Il 100% dei pazienti aveva malattia metastatica. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 3 terapie sistemiche precedenti (intervallo: 1-7). Le terapie precedenti più comuni includevano iodio radioattivo (73,2%), MKI (85,4%). Il 9,8% aveva ricevuto altre terapie sistemiche. Le diverse istologie rappresentate tra i 41 pazienti includevano: papillare (n = 31), scarsamente differenziato (n = 5), anaplastico (n = 4) e a cellule di Hurtle (n = 1). Il partner di fusione più comune è stato CCDC6 (61,0%) seguito da NCOA4 (19,5%). I risultati di efficacia nel cancro della tiroide precedentemente trattato RET fusione-positivo sono riassunti nella tabella 8.

Tabella 8 LIBRETTO-001 Risposta obiettiva e durata della risposta

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	41
Risposta obiettiva (RC + RP)	
% (IC 95%)	85,4 (70,8; 94,4)
Risposta completa n (%)	5 (12,2)
Risposta parziale n (%)	30 (73,2)
Durata della risposta (mesi)*	
Mediana (IC 95%)	26,7 (12,1; NS)
Percentuale (%) di pazienti con durata della risposta	
≥ 12 mesi (IC 95%)	71,7 (52,4; 84,2)
≥ 24 mesi (IC 95%)	50,7 (30,4; 67,8)

IC = Intervallo di confidenza, RC = risposta completa, NS = non stimabile, RP = risposta parziale

*La mediana della durata del follow up è stata 33,87 mesi (25°, 75° percentile: 12,9; 44,8)

Data di cut-off dei dati: 13 gennaio 2023.

Cancro midollare della tiroide (MTC) con mutazione di RET naïve al trattamento con vandetanib e cabozantinib

LIBRETTO-531

L'efficacia di Retsevmo nel MTC con mutazione di RET, è stata confermata nello studio LIBRETTO-531, uno studio comparativo multicentrico di fase 3, randomizzato, in aperto, che ha confrontato selpercatinib con cabozantinib o vandetanib a scelta del medico, in pazienti con MTC in progressione, avanzato, naïve agli inibitori delle chinasi e con mutazione di RET. Erano idonei i pazienti adulti o adolescenti con MTC istologicamente confermato, non resecabile, localmente avanzato o metastatico senza precedente trattamento con un inibitore delle chinasi. I pazienti hanno ricevuto 160 mg di

selpercatinib due volte al giorno (dose iniziale) o in base alla scelta del medico cabozantinib (140 mg una volta al giorno) o vandetanib (300 mg una volta al giorno). I pazienti sono stati stratificati in base alla mutazione di *RET* (M918T vs. altro) e al trattamento scelto, se randomizzati al braccio di controllo (cabozantinib vs vandetanib). L'outcome primario di efficacia era la PFS secondo RECIST 1.1 valutata dal BICR. I principali risultati secondari di efficacia includevano la sopravvivenza libera da fallimento del trattamento (*treatment failure-free survival*, TFFS) e la tollerabilità comparativa, mentre altri esiti secondari di efficacia includevano OS e ORR/DOR valutati dal BICR.

Dei 291 pazienti arruolati e randomizzati nello studio LIBRETTO-531 della popolazione ITT, 193 sono stati randomizzati al braccio selpercatinib e 98 sono stati randomizzati al braccio di controllo. Dei 98 pazienti randomizzati al braccio di controllo, 73 sono stati stratificati a cabozantinib e 25 sono stati stratificati a vandetanib. L'età mediana dei pazienti nella popolazione ITT era di 55 anni (intervallo: da 12 a 84 anni). Il 37,1% dei pazienti era di sesso femminile. Il 69,4% dei pazienti erano bianchi, il 27,7% erano asiatici, il 2,9% erano neri. La maggior parte dei pazienti (77%) presentava una malattia metastatica al momento dell'arruolamento. L'ECOG performance status è stato riportato come 0-1 (98,3%) o 2 (1%). La mutazione più comune è stata l'M918T (62,5%). Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di miglioramento della PFS nella popolazione ITT. I risultati di efficacia per la popolazione ITT sono riassunti nella Tabella 9 e nella Figura 2.

Tabella 9 LIBRETTO-531: riassunto dei dati di efficacia (valutazione BICR, popolazione ITT)

	Selpercatinib	Controllo (cabozantinib o vandetanib)
Sopravvivenza libera da progressione	N = 193	N = 98
Mediana [mesi] (IC 95%)	NS (NS; NS)	16,76 (12,22; 25,10)
Hazard ratio (IC 95%)	0,280 (0,165; 0,475)	
Stratified log rank p-value	<0.0001	
Tasso di PFS a 30 mesi (%) (IC 95%)	76,4 (66,5; 83,8)	24,8 (6,9; 48,3)
Sopravvivenza libera da fallimento del trattamento*	N = 193	N=98
Mediana [mesi] (IC 95%)	NS (NS; NS)	13,93 (11,27; 25,10)
Hazard ratio (IC 95%)	0,254 (0,153; 0,423)	
Stratified log rank p-value	<0.0001	
Tasso di PFS a 30 mesi (%) (IC 95%)	75,8 (65,9; 83,2)	25,3 (7,2; 48,8)
Risposta obiettiva (RC + RP)		
% (IC 95%)	69,4 (62,4; 75,8)	38,8 (29,1; 49,2)
Risposta completa n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Risposta parziale n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Durata della risposta[#]		
Mediana (mesi) (IC 95%)	NS (NS; NS)	16,56 (10,41; NS)
Tasso (%) di pazienti con durata della risposta		
≥24 mesi (IC 95%)	79,1 (66,9; 87,2)	NS (NS; NS)

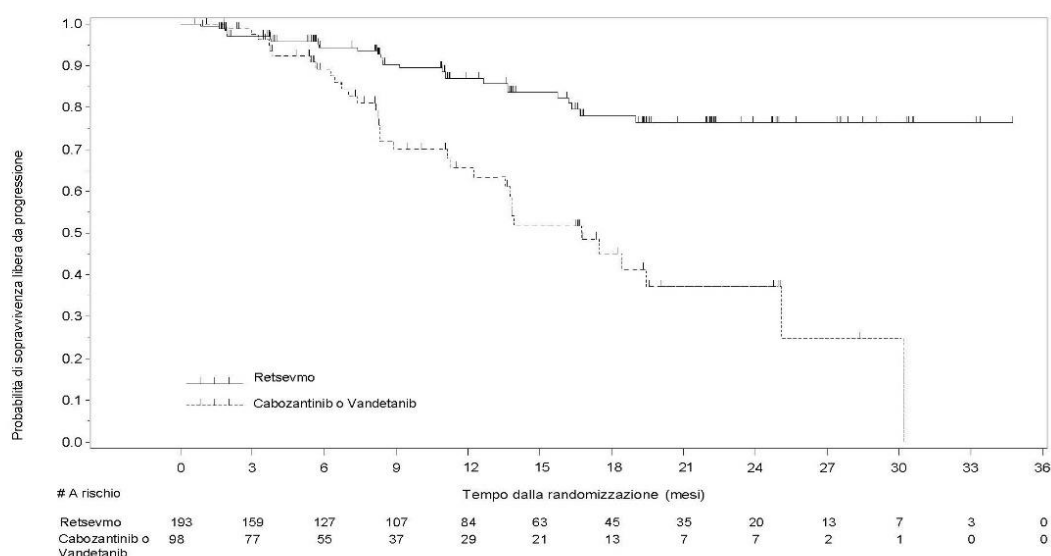
IC = Intervallo di confidenza, RC = risposta completa, NS = non stimabile, RP = risposta parziale

*La sopravvivenza libera da fallimento del trattamento è definita come il tempo che intercorre tra la randomizzazione e il primo verificarsi di: progressione radiografica documentata della malattia secondo RECIST 1.1, o tossicità inaccettabile che porta all'interruzione del trattamento come valutato dallo sperimentatore, o morte per qualsiasi causa.

[#]Durata mediana del follow-up è stata di 11,14 mesi (25° e 75° percentile: 5,62; 16,62) nel braccio selpercatinib e di 12,81 mesi (25° e 75° percentile: 6,34; 15,51) nel braccio di controllo.

Data di cut-off dei dati: 22 maggio 2023

Figura 2. LIBRETTO-531: Diagramma di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (valutazione BICR, popolazione ITT)



Data di cut-off dei dati: 22 maggio 2023

Al momento dell'analisi primaria della PFS, sono stati osservati 18 eventi di OS nei due bracci. Nella popolazione ITT, l'OS HR era 0,374 ([IC 95%: 0,147; 0,949]). Il tasso di censura è stato del 95,9% nel braccio selpercatinib e dell'89,8% nel braccio di controllo.

La tollerabilità è stata valutata in 242 pazienti (braccio selpercatinib, N=161; braccio di controllo, N=81). Il braccio selpercatinib ha mostrato in maniera statisticamente significativa, una percentuale più bassa di tempo in trattamento, nel quale i pazienti hanno riportato "fastidio elevato per effetto avverso" (8%) rispetto al braccio di controllo (24%) (IC 95%: -23% -10%, $p < 0,0001$) come valutato dall'item GP5 della Functional Assessment of Cancer Therapy, risposta 3 "Abbastanza" o 4 "Molto".

In una successiva analisi della OS, al data lock dell'11 marzo 2024, sono stati osservati 26 eventi nei due bracci e l'HR è stato di 0,275 (IC 95%: 0,124; 0,608). L'HR della PFS per questa analisi è stato di 0,202 (IC 95%: 0,128; 0,320) e l'ORR per selpercatinib è stato dell'82,4% rispetto al 43,9% per il braccio di controllo.

LIBRETTO-001

Tra i 324 pazienti con MTC con mutazione di *RET* arruolati nello studio LIBRETTO-001, 143 erano *naïve* al trattamento con cabozantinib e vandetanib. Di questi, 116 erano *naïve* ad altre terapie sistemiche e 27 avevano ricevuto in precedenza altre terapie sistemiche. Tra i pazienti *naïve* a cabozantinib e vandetanib, l'età mediana era 57 anni (intervallo (*range*) tra 15 e 87 anni). 2 pazienti (1,4%) erano di età < 18 anni. Il 58,0% dei pazienti erano di sesso maschile. La categorizzazione dei pazienti è stata: 86,7% bianchi, il 5,6% asiatici e l'1,4% neri. Al momento dell'arruolamento, la maggior parte dei pazienti (97,9%) presentava malattia metastatica. L'ECOG performance status è stato riportato come 0-1 (95,9%) o 2 (4,2%). La mutazione più comune era M918T (60,1%), seguita dalle mutazioni di cisteina extracellulare (23,8%). I risultati di efficacia per il trattamento di pazienti con MTC con mutazione di *RET* *naïve* al trattamento con cabozantinib e vandetanib, sono riassunti nella tabella 10.

Tabella 10 LIBRETTO-001 Risposte obiettive e durata della risposta

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	143
Risposta obiettiva (RC + RP)	
% (IC 95%)	82,5 (75,3; 88,4)
Risposta completa n (%)	34 (23,8)
Risposta parziale n (%)	84 (58,7)
Durata della risposta (mesi)*	
Mediana (IC 95%)	NS (51,3; NS)
Tasso (%) di durata della risposta	
≥ 12 mesi (IC 95%)	91,4 (84,6; 95,3)
≥ 24 mesi (IC 95%)	84,1 (75,9; 89,7)

IC = Intervallo di confidenza, RC = risposta completa, NS = non stimabile, RP = risposta parziale

*La durata mediana del follow up è stata di 39,4 mesi (25°, 75° percentile: 32,3; 45,4).

Data di cut-off dei dati: 13 gennaio 2023.

Cancro midollare della tiroide con mutazione di RET- pretrattato

Tra i pazienti con MTC con mutazione di RET arruolati nello studio LIBRETTO-001, 152 erano stati precedentemente trattati con cabozantinib e/o vandetanib e considerati eleggibili per la valutazione di efficacia. L'età mediana era di 58 anni (intervallo (*range*) tra 17 e 90 anni); 1 paziente (0,7%) aveva un'età < 18 anni. Il 63,8% dei pazienti era di sesso maschile. La categorizzazione dei pazienti è stata: 90,1% bianchi, mentre l'1,3% asiatici e l'1,3% neri. L'ECOG performance status è stato riportato come 0-1 (92,7%) o 2 (7,2%). Il 98,0% dei pazienti aveva patologia metastatica. La mutazione più comune era M918T (65,1%), seguita da mutazioni della cisteina extracellulare (15,8%), il 100% (n = 152) dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia sistemica con una mediana di 2 precedenti regimi sistemici e il 27,6% (n = 42) aveva ricevuto 3 o più regimi sistemici.

I risultati di efficacia nel MTC con mutazione di RET precedentemente trattato sono riassunti nella tabella 11.

Tabella 11 LIBRETTO-001 Risposta obiettiva e durata della risposta

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	152
Risposta obiettiva (RC + RP)	
% (IC 95%)	77,6 (70,2; 84,0)
Risposta completa n (%)	19 (12,5)
Risposta parziale n (%)	99 (65,1)
Durata della risposta (mesi)*	
Mediana (IC 95%)	45,3 (33,6; NS)
Tasso (%) di durata della risposta	
≥ 12 mesi (IC 95%)	83,0 (74,6; 88,8)
≥ 24 mesi (IC 95%)	66,4 (56,3; 74,7)

IC = Intervallo di confidenza, RC = risposta completa, NS = non stimabile, RP = risposta parziale

*La durata mediana del follow up è stata 38,3 mesi (25°, 75° percentile: 23,0; 46,1).

Data di cut-off dei dati: 13 gennaio 2023

Altri tumori solidi RET fusione-positivi

L'efficacia è stata valutata in 75 pazienti con tumori *RET* fusione-positivi diversi dal NSCLC e dal cancro della tiroide con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento sistemico o che non avevano opzioni terapeutiche alternative soddisfacenti. L'età mediana era di

59 anni (intervallo (*range*) da 21 a 92); il 50,7% erano donne; il 60,0% erano bianchi, il 34,7% asiatici e il 4,0% neri; l'ECOG performance status è stato di 0-1 (90,6%) o 2 (9,3%) e il 96,0% dei pazienti presentava una malattia metastatica. Sessantanove pazienti (92,0%) hanno ricevuto una precedente terapia sistemica con una mediana di 2 terapie sistemiche precedenti (intervallo (*range*) da 0 a 9) e il 36,0% ha ricevuto 3 o più terapie sistemiche precedenti. Nessun paziente era stato precedentemente trattato con un inibitore selettivo di RET. I tumori più comuni sono stati colon (29,3%), tumore pancreatico (24,0%), salivare (6,7%), sarcoma (6,7%) e colangiocarcinoma (6,7%). I partner di fusione più comuni sono stati NCOA4 (38,7%), CCDC6 (20,0%) e KIF5B (8,0%). I risultati di efficacia per i tumori solidi *RET* fusione-positivi diversi dal NSCLC e dal cancro della tiroide sono riassunti nella Tabella 12 e nella Tabella 13.

Tabella 12 LIBRETTO-001 Risposta obiettiva e durata della risposta

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	75
Risposta obiettiva (RC + RP)	
% (IC 95%)	46,7 (35,1; 58,6)
Risposta completa n (%)	4 (5,3)
Risposta parziale n (%)	31 (41,3)
Durata della risposta (mesi)*	
Mediana (IC 95%)	24,54 (11,2; 49,1)
Tasso (%) di durata della risposta	
≥ 6 mesi (IC 95%)	82,0 (64,2; 91,5)
≥ 12 mesi (IC 95%)	68,6 (49,3; 81,8)
≥ 24 mesi (IC 95%)	52,5 (32,6; 69,0)
≥ 36 mesi (IC 95%)	43,3 (24,0; 61,1)

*La durata mediana del follow up è stata 32,23 mesi (25°, 75° percentile:13,3; 50,8).

IC = Intervallo di confidenza, RC = risposta completa, NS = non stimabile, RP = risposta parziale

Data di cut-off dei dati: 14 febbraio 2025

Tabella 13 LIBRETTO-001 Risposta obiettiva e durata della risposta per tipo di tumore

Tipo di tumore	Pazienti (N = 75)	ORR (valutazione IRC)		DOR Intervallo (mesi)
		n (%)	95% IC	
Colorettale	22	10 (45,5)	24,4; 67,8	4,63; 36,14+
Pancreatico	18	9 (50,0)	26,0; 74,0	2,50; 52,14
Salivare	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 della pelle	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	27,14
Primario non noto	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	9,23
Mammella	2	RP, RC	15,8; 100,0	2,30+; 17,28
Xantogranuloma	2	NS, NS ^a	0,0; 84,2	NA
Carcinoide	1	RP	2,5; 100,0	49,08
Ovarico	1	RP	2,5; 100,0	28,55+

Carcinosarcoma polmonare	1	NS	0,0; 97,5	NA
Neuroendocrino rettale	1	NS	0,0; 97,5	NA
Intestino tenue	1	RC	2,5; 100,0	24,54
Neuroendocrino	1	RP	2,5; 100,0	23,13
Cancro del polmone a piccole cellule	1	MS	0,0; 97,5	NA
Giunzione gastroesofagea	1	MS	0,0; 97,5	NA
Neuroendocrino del pancreas	1	RP	2,5; 100,0	17,51+
Stomaco	1	MS	0,0; 97,5	NA

+ indica una risposta in corso.

^a Un paziente con xantogranuloma presentava una malattia che non poteva essere valutata dall'IRC a causa del fatto che la pelle era l'unico sito di malattia. Sulla base della valutazione dello sperimentatore, questo paziente ha avuto una RC.

IC = intervallo di confidenza, RC = risposta completa, DOR = durata della risposta, NA = non applicabile, NS = non stimabile, ORR = tasso di risposta obiettiva, RP = risposta parziale, MS= malattia stabile.

Data di cut-off dei dati: 14 febbraio 2025

A causa della rarità del cancro RET fusione-positivo, i pazienti sono stati studiati in più tipi di tumore con un numero limitato di pazienti in alcuni tipi di tumore, causando incertezza nella stima dell'ORR, per tipo di tumore. L'ORR nella popolazione totale può non riflettere la risposta attesa in uno specifico tipo di tumore.

Popolazione pediatrica

Al 13 gennaio 2023, 10 pazienti con cancro della tiroide *RET* fusione positivo di età compresa tra 12 e ≤ 21 anni sono stati trattati nello studio LIBRETTO-121, uno studio di fase 1/2 in corso in pazienti pediatrici con un tumore avanzato solido o primario del SNC esprimente un'alterazione attivante di RET. Di questi 10 pazienti, 8 avevano meno di 18 anni. Dei 10 pazienti, 4 erano stati precedentemente trattati solo con iodio radioattivo, 2 avevano ricevuto una precedente terapia sistemica che non includeva iodio radioattivo e 4 non erano stati precedentemente trattati con alcuna terapia sistemica. Per tutti i 10 pazienti, il tasso di risposta obiettiva secondo l'IRC, è stato del 60,0% (IC 95%: 26,2; 87,8). 3 pazienti avevano una risposta completa confermata, mentre 3 pazienti avevano una risposta parziale confermata.

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con selpercatinib nei pazienti di età pari o inferiore a 6 mesi con tumori solidi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con selpercatinib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per i tumori solidi recidivi/refrattari, inclusi tumori solidi RET fusione-positivi, il cancro midollare della tiroide con mutazione di RET e altri tumori con alterazione/attivazione RET (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Autorizzazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali

esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di selpercatinib sono state valutate in pazienti con tumore solido localmente avanzato o metastatico a cui è stato somministrato selpercatinib due volte al giorno alla dose di 160 mg, salvo diversamente specificato. L'AUC e C_{max} di selpercatinib allo stato stazionario sono aumentate in maniera lineare a più che proporzionale alla dose, nell'intervallo di dose compreso tra 20 mg una volta al giorno e 240 mg due volte al giorno.

Lo stato stazionario è stato raggiunto approssimativamente entro 7 giorni e il tasso di accumulo mediano dopo somministrazione di 160 mg di selpercatinib due volte al giorno è stato di 3,4 volte. La C_{max} mediana di selpercatinib allo stato stazionario [coefficiente di variazione (CV%)] è stata 2 980 (53%) ng/mL e l'AUC_{0-24h} è stata 51 600 (58%) ng*h/mL.

Gli studi *in vivo* indicano che selpercatinib è un inibitore lieve della P-gp.

Studi *in vitro* indicano che selpercatinib non inibisce o induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Studi *in vitro* indicano che selpercatinib inibisce MATE1 e BCRP, ma non inibisce OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP e MATE2-K a concentrazioni clinicamente rilevanti. Selpercatinib può aumentare la creatinina sierica diminuendo la secrezione renale tubulare della creatinina attraverso l'inibizione di MATE1.

Le forme farmaceutiche di selpercatinib in capsule rigide e compresse rivestite con film sono bioequivalenti.

Assorbimento

Dopo una dose orale di 160 mg, Retsevmo è stato rapidamente assorbito con T_{max} approssimativamente di 2 ore. La media geometrica della biodisponibilità assoluta è stata del 73,2% (intervallo: 60,2-81,5%),

Effetto del cibo

Rispetto all'AUC e C_{max} di selpercatinib somministrato a digiuno, l'AUC di selpercatinib è aumentata del 9% e la C_{max} ridotta del 14% dopo somministrazione orale a pazienti sani, di una dose singola da 160 mg assunta insieme ad un pasto ricco di grassi. Questi cambiamenti non sono stati considerati clinicamente rilevanti. Pertanto selpercatinib può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione (V_{ss}/F) medio (CV%) di selpercatinib stimato dall'analisi di farmacocinetica di popolazione è di 203,1 (69%) L a seguito di somministrazione orale di selpercatinib in pazienti adulti. Selpercatinib *in vitro* è legato per il 96% alle proteine plasmatiche dell'uomo e il legame è indipendente dalla concentrazione. Il rapporto di concentrazione sangue-plasma è dello 0,7.

Biotrasformazione

Selpercatinib è metabolizzato prevalentemente dal CYP3A4. Dopo somministrazione orale di una dose singola di 160 mg di selpercatinib radiomarcato con [¹⁴C] in soggetti sani, selpercatinib immodificato costituiva l'86% dei componenti radioattivi misurati nel plasma.

Eliminazione

La clearance media (CV%) di selpercatinib (CL/F) è di 5,5 (45%) L/h e l'emivita è di 26,5 ore dopo somministrazione orale di selpercatinib in pazienti adulti. Dopo somministrazione orale di una dose

singola di 160 mg di selpercatinib radiomarcato con [^{14}C] in soggetti sani, il 69% (14% immodificata) della radioattività è stato escreto per via fecale e il 24% (11,5% immodificato) è stato trovato nelle urine.

Popolazioni particolari

Età, sesso e peso corporeo

L'età (intervallo tra 12 e 92 anni) o il sesso non hanno avuto un impatto significativo sulla farmacocinetica di Retsevmo. I pazienti con un peso corporeo < 50 kg devono iniziare il trattamento con Retsevmo con una dose di 120 mg due volte al giorno, mentre i pazienti di peso \geq 50 kg devono iniziare il trattamento con Retsevmo con una dose di 160 mg due volte al giorno.

Compromissione epatica

L' $\text{AUC}_{0-\infty}$ di selpercatinib è aumentata del 7% in soggetti con classificazione Child-Pugh lieve, del 32% in soggetti con classificazione moderata. Pertanto l'esposizione (AUC) a selpercatinib in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh classe A e B) è paragonabile all'esposizione in soggetti sani quando viene somministrata una dose di 160 mg.

L' $\text{AUC}_{0-\infty}$ di selpercatinib è aumentata del 77% nei soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C). Esistono dati limitati sulla sicurezza di selpercatinib in pazienti con compromissione epatica severa. Per questo motivo è raccomandata la modifica della dose nei pazienti con compromissione epatica severa (paragrafo 4.2).

Compromissione renale

In uno studio di farmacologia che usava dosi singole di selpercatinib 160 mg, l'esposizione (AUC) era immodificata in soggetti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Nefropatia allo stadio terminale ($\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min}$) e pazienti dializzati non sono stati studiati.

Popolazione pediatrica

Sulla base di limitati dati di farmacocinetica, la C_{max} e l'AUC erano simili nei pazienti adolescenti, di età compresa tra 12 e 18 anni, e negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi a dosi ripetute sono stati condotti su ratti giovani e adolescenti/adulti e su maialini adolescenti/adulti, per caratterizzare la tossicità. Gli organi target della tossicità comuni a ratti e maialini sono stati il sistema ematopoietico, i tessuti linfoidei, la lingua, il pancreas, il tratto gastrointestinale, le cartilagini di crescita epifisarie e i tessuti riproduttivi maschili. In generale, le tossicità in questi organi erano reversibili, eccezioni sono state la tossicità testicolare negli animali adolescenti/adulti e giovani e i cambiamenti nelle cartilagini di accrescimento nei ratti giovani. È stata osservata tossicità reversibile a carico delle ovaie dei soli maialini. Ad alte dosi, la tossicità gastrointestinale nei maialini ha causato morbidità alle esposizioni che erano in genere più basse rispetto alle esposizioni determinate negli uomini alla dose raccomandata. In uno studio sul maialino, le femmine hanno mostrato un incremento lieve e reversibile nel prolungamento del QTc approssimativamente del 12% rispetto ai controlli e del 7% rispetto ai valori pre-dose. Gli organi target della tossicità osservati solo nei ratti sono stati i denti incisivi, il fegato, la vagina, i polmoni, la ghiandola di Brunner e la mineralizzazione multi-tessuto associata con iperfosfatemia. Queste tossicità, verificatesi esclusivamente in questi organi dei ratti, sono state reversibili.

Tossicità giovanile

L'esposizione a selpercatinib di circa 0,5-2 volte superiore all'esposizione negli uomini adulti ha causato mortalità nei ratti di età inferiore ai 21 giorni. Un'esposizione equiparabile è stata tollerata nei ratti di età pari o superiore a 21 giorni.

Ratti giovani e adolescenti/adulti e maialini adolescenti/adulti con cartilagini di accrescimento aperte ai quali è stato somministrato selpercatinib hanno mostrato cambiamenti microscopici di ipertrofia, iperplasia e displasia della cartilagine di accrescimento (fisi). Nei ratti giovani, la displasia delle

cartilagini di accrescimento è stata irreversibile e associata a diminuzione della lunghezza del femore e a riduzione della densità minerale ossea. Sono stati osservati cambiamenti scheletrici a livelli di esposizione equivalenti a quelli visti nei pazienti adulti che assumevano la dose raccomandata di 160 mg due volte al giorno.

Ratti maschi giovani ai quali è stato somministrato selpercatinib e ai quali è stato permesso di raggiungere l'età riproduttiva dopo la cessazione della somministrazione, hanno mostrato diminuzione della performance riproduttiva quando si sono accoppiati con ratti femmine non trattate. Sono stati osservati diminuzione degli indici di fertilità e di accoppiamento, aumento delle perdite pre e post impianto e diminuzione del numero di embrioni vitali ad un'esposizione di circa 3,4 volte l'esposizione efficace negli adulti.

Genotossicità

Selpercatinib non è genotossico alle dosi terapeutiche. In un esperimento *in vivo* sui saggi del micronucleo nei ratti, selpercatinib era positivo a concentrazioni > 7 volte la C_{max} alla dose per l'uomo di 160 mg due volte al giorno. In un esperimento *in vitro* sui saggi del micronucleo nei linfociti del sangue periferico umano, è stata osservata una risposta ambigua alla concentrazione di circa 485 volte la C_{max} della dose per l'uomo.

Mutagenesi

Selpercatinib non ha causato mutazioni in un test di mutagenicità batterica.

Carcinogenesi

In uno studio a 2 anni sulla carcinogenicità di selpercatinib nei ratti, sono stati osservati tumori vaginali in alcune femmine a livelli di esposizione plasmatica simili ai livelli osservati nei pazienti adulti trattati con la dose di 160 mg due volte al giorno. Non sono state osservate alterazioni pre-neoplastiche nel tratto riproduttivo di femmine di ratto. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Selpercatinib non è risultato cancerogeno nei ratti maschi in questo studio.

Selpercatinib non è risultato cancerogeno nei topi maschi e femmine in uno studio a 6 mesi.

Embriotossicità/teratogenicità

Sulla base di dati provenienti da studi sulla riproduzione animale e del meccanismo d'azione, selpercatinib può causare danni fetali quando somministrato a donne in gravidanza. La somministrazione di selpercatinib in ratte gravide durante l'organogenesi con esposizioni materne che erano approssimativamente uguali a quelle osservate alla dose umana raccomandata di 160 mg due volte al giorno hanno dato risultati di embrioletalità e malformazioni.

Tossicità riproduttiva

Risultati di studi condotti sui ratti e maialini suggeriscono che selpercatinib potrebbe compromettere la fertilità negli uomini e nelle donne.

In uno studio di fertilità sui ratti maschi, a livelli di esposizione subclinici basati sull'AUC (0,2 volte l'esposizione clinica alla dose raccomandata per l'uomo), sono stati osservati impoverimento delle cellule germinali e ritenzione degli spermatozoi dose-dipendente. Questi effetti sono stati associati a riduzione del peso degli organi, riduzione della motilità spermatica e aumento del numero di spermatozoi anormali a livelli di esposizione basata sull'AUC di circa due volte l'esposizione clinica alla dose raccomandata per l'uomo. Osservazioni al microscopio nello studio di fertilità sui ratti maschi erano coerenti con gli effetti negli studi a dosi ripetute in ratti e maialini, nei quali degenerazione testicolare dose-dipendente non reversibile è stata associata a riduzione degli spermatozoi luminari nell'epididimo, a seguito di esposizione a livelli subclinici basati sull'AUC (da 0,1 a 0,4 volte l'esposizione clinica alla dose raccomandata per l'uomo).

In uno studio su ratti femmine su fertilità e stadio embrionale precoce, sono stati osservati una riduzione del numero dei cicli estruali così come embrio-letalità a livelli di esposizione basati sull'AUC approssimativamente uguali all'esposizione clinica alla dose raccomandata per l'uomo. Negli studi a dose ripetute nei ratti sono stati osservati mucificazione vaginale reversibile con corneificazione delle singole cellule e cicli estruali alterati a livelli clinicamente rilevanti di esposizione basati sull'AUC. Nei maialini sono stati osservati diminuzione del corpo luteo e/o cisti del corpo luteo a livelli di esposizione subclinica basata su AUC (da 0,07 a 0,3 volte l'esposizione clinica alla dose raccomandata per l'uomo).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra

Involucro della capsula

Retsevmo capsule rigide 40 mg

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro (E172)

Retsevmo capsule rigide 80 mg

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Blu brillante FCF (E133)

Composizione dell'inchiostro nero delle capsule

Gommalacca
Etanolo (al 96 per cento)
Alcol isopropilico
Butanolo
Glicole propilenico
Acqua purificata
Soluzione di ammoniaca, concentrata
Potassio idrossido
Ossido di ferro nero

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di plastica

Ciascuna confezione contiene un flacone di polietilene ad alta densità (*high-density polyethylene*, HDPE) con tappo a vite in plastica.

Retsevmo 40 mg capsule rigide

Retsevmo 40 mg capsule rigide è fornito in flacone HDPE da 60 capsule.

Retsevmo 80 mg capsule rigide

Retsevmo 80 mg capsule rigide è fornito in flacone HDPE da 60 capsule o in flacone HDPE da 120 capsule.

Confezione blister

Retsevmo 40 mg capsule rigide

Fornito come blister di policlorotrifluoroetilene/polivinilcloruro (PCTFE/PVC) sigillati con un foglio di alluminio in un cartoncino per blister, in confezioni da 14, 42, 56 o 168 capsule rigide.

Retsevmo 80 mg capsule rigide

Fornito come blister di PCTFE/PVC sigillati con un foglio di alluminio in un cartoncino per blister, in confezioni da 14, 28, 56 o 112 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528BJ Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1527/001
EU/1/20/1527/002
EU/1/20/1527/003
EU/1/20/1527/004
EU/1/20/1527/005
EU/1/20/1527/006
EU/1/20/1527/007
EU/1/20/1527/008
EU/1/20/1527/009
EU/1/20/1527/010
EU/1/20/1527/011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 febbraio 2021

Data del rinnovo più recente: 13 gennaio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>

▼ Questo medicinale è soggetto a monitoraggio supplementare. Ciò consentirà una rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari viene chiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per le modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Retsevm 40 mg compresse rivestite con film
Retsevm 80 mg compresse rivestite con film
Retsevm 120 mg compresse rivestite con film
Retsevm 160 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Retsevm 40 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di selpercatinib.

Retsevm 80 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di selpercatinib.

Retsevm 120 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 120 mg di selpercatinib.

Retsevm 160 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di selpercatinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Retsevm 40 mg compresse rivestite con film

Compressa rotonda di colore grigio chiaro con impresso "5340" su un lato e con impresso "Ret 40" sull'altro. Il diametro della compressa è di circa 6 mm.

Retsevm 80 mg compresse rivestite con film

Compressa rotonda di colore rosso-viola scuro con impresso su un lato "6082" e con impresso "Ret 80" sull'altro. Il diametro della compressa è di circa 7,3 mm.

Retsevm 120 mg compresse rivestite con film

Compressa rotonda di colore viola chiaro con impresso su un lato "6120" e con impresso "Ret 120" sull'altro. Il diametro della compressa è di circa 8,75 mm.

Retsevmo 160 mg compresse rivestite con film

Compressa rotonda di colore rosa chiaro con impresso su un lato "5562" e con impresso "Ret 160" sull'altro. Il diametro della compressa è di circa 9,75 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Retsevmo come monoterapia è indicato nel trattamento di adulti con:

- cancro del polmone non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) avanzato *RET* fusione-positivo non precedentemente trattati con un inibitore di *RET*
- tumori solidi avanzati *RET* fusione-positivi, quando le opzioni terapeutiche non mirate a *RET* forniscono un beneficio clinico limitato o sono state esaurite (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

Retsevmo come monoterapia è indicato nel trattamento di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con:

- cancro della tiroide avanzato *RET* fusione-positivo che sono refrattari allo iodio radioattivo (se lo iodio radioattivo è appropriato)
- cancro midollare della tiroide (*medullary thyroid cancer*, MTC) avanzato con mutazione di *RET*

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Retsevmo deve essere iniziata e supervisionata da medici esperti nell'uso di terapie anti-tumorali.

Test RET

Prima dell'inizio del trattamento con Retsevmo, la presenza di una mutazione (MTC) o di una fusione del gene *RET* (tutti gli altri tipi di tumore) deve essere confermata da un test validato.

Posologia

La dose raccomandata di Retsevmo in base al peso corporeo è:

- meno di 50 kg: 120 mg due volte al giorno.
- 50 kg o più: 160 mg due volte al giorno.

Se un paziente vomita o salta una dose, deve essere istruito a prendere la dose successiva all'orario programmato; non deve essere assunta una dose aggiuntiva.

Il trattamento deve essere continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

La dose attuale di selpercatinib deve essere ridotta del 50% se co-somministrata con un forte inibitore del CYP3A. Se viene sospeso l'inibitore del CYP3A, la dose di selpercatinib deve essere aumentata (dopo 3-5 emivite dell'inibitore) alla dose che era utilizzata prima di iniziare l'inibitore.

Aggiustamenti della dose

La gestione di alcune reazioni avverse può richiedere l'interruzione e/o la riduzione della dose. Le modifiche di dose di Retsevmo sono riassunte nella tabella 1 e nella tabella 2.

Tabella 1 Modifiche della dose raccomandate per Retsevmo sulla base del peso corporeo, in caso di reazioni avverse

Modifiche della dose	Adulti e adolescenti ≥ 50 Kg	Adulti e adolescenti < 50 Kg
Dose iniziale	160 mg due volte al giorno per via orale	120 mg due volte al giorno per via orale
Prima riduzione di dose	120 mg due volte al giorno per via orale	80 mg due volte al giorno per via orale
Seconda riduzione di dose	80 mg due volte al giorno per via orale	40 mg due volte al giorno per via orale
Terza riduzione di dose	40 mg due volte al giorno per via orale	Non applicabile

Tabella 2 Modifiche della dose raccomandate a causa di reazioni avverse

Reazioni avverse al farmaco (ADR)		Modifica della dose
Alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) aumentate	Grado 3 o Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la dose fino a quando la tossicità si risolve e si ritorna al basale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Riprendere ad una dose ridotta di 2 livelli. Se dopo almeno 2 settimane di trattamento selpercatinib è tollerato senza recidiva di incremento di ALT o AST, aumentare il dosaggio di 1 livello di dose. Se selpercatinib è tollerato senza nuovi incrementi per almeno 4 settimane, aumentare la dose sino a quella assunta prima dell'insorgenza dell'aumento di AST o ALT di Grado 3 o 4. Interrompere definitivamente selpercatinib se l'aumento di ALT o AST di Grado 3 o 4 si ripresenta nonostante la modifica del dosaggio.
Ipersensibilità	Tutti i Gradi	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la dose fino a quando la tossicità si risolve e iniziare corticosteroidi alla dose di 1 mg/kg (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Riprendere selpercatinib alla dose di 40 mg due volte al giorno mentre si continua il trattamento con steroidi. Interrompere selpercatinib in caso di ipersensibilità ricorrente. Se selpercatinib è tollerato senza ipersensibilità ricorrente dopo almeno 7 giorni, aumentare gradualmente la dose di selpercatinib di 1 livello ogni settimana, fino a che si raggiunge la dose assunta prima della comparsa dell'ipersensibilità. Ridurre la dose di steroidi dopo che selpercatinib è tollerato per almeno 7 giorni alla dose finale.

Prolungamento dell'intervallo QT	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la dose se l'intervallo QTcF è > 500 ms fino a che QTcF ritorna < 470 ms o al basale (vedere paragrafo 4.4). Ricominciare il trattamento con selpercatinib alla dose immediatamente più bassa.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamente selpercatinib se il prolungamento del QT rimane non controllato dopo due riduzioni di dose o se il paziente ha segni o sintomi di aritmia grave.
Ipertensione	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> È necessario controllare la pressione arteriosa prima di iniziare il trattamento. Selpercatinib deve essere temporaneamente sospeso per ipertensione clinicamente significativa, finché non ritornerà sotto controllo con terapia antipertensiva. Se clinicamente indicato, il dosaggio deve essere ripristinato alla dose successiva più bassa (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Selpercatinib deve essere interrotto definitivamente se l'ipertensione clinicamente significativa non può essere controllata.
Eventi emorragici	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> Selpercatinib deve essere sospeso fino al ritorno al basale. Riprendere con una dose ridotta. Se gli eventi di Grado 3 si ripresentano dopo la modifica della dose, interrompere definitivamente selpercatinib.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamente selpercatinib.
Malattia polmonare interstiziale (<i>Interstitial Lung Disease</i> , ILD)/polmonite	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere selpercatinib fino alla risoluzione. Riprendere con una dose ridotta. Interrompere selpercatinib in caso di ILD/polmonite ricorrente
	Grado 3 o Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere selpercatinib
Altre reazioni avverse	Grado 3 o Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Selpercatinib deve essere sospeso fino al ritorno al basale. Riprendere con una dose ridotta. Se gli eventi di Grado 4 si ripresentano dopo la modifica della dose, interrompere definitivamente selpercatinib.

Particolari popolazioni

Anziani

Non è richiesto nessun aggiustamento di dose sulla base dell'età (vedere paragrafo 5.2).

Non sono state osservate differenze complessive negli eventi avversi emersi durante il trattamento o nell'efficacia di selpercatinib tra i pazienti che avevano un'età ≥ 65 anni e nei pazienti più giovani. Per pazienti ≥ 75 anni sono disponibili dati limitati.

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti di dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Non ci sono dati per pazienti con nefropatia allo stadio terminale o in pazienti in dialisi (paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

È importante lo stretto monitoraggio dei pazienti con funzionalità epatica compromessa. Non sono richiesti aggiustamenti di dose per pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Pazienti con compromissione della funzionalità epatica severa (Child-Pugh classe C) devono ricevere una dose di selpercatinib di 80 mg due volte al giorno (paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Retsevmo non deve essere usato in bambini di età inferiore ai 12 anni.

Non sono disponibili dati in bambini o adolescenti con tumori RET fusione-positivi eccetto il cancro della tiroide RET fusione-positivo.

Retsevmo si può usare a partire dall'età di 12 anni per il trattamento di pazienti con MTC con mutazione di RET e cancro della tiroide RET fusione-positivo (vedere paragrafo 5.1). Nel caso di MTC con mutazione di RET e cancro della tiroide RET fusione-positivo, sono disponibili pochissimi dati in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. I pazienti devono ricevere la dose a seconda del peso corporeo (vedere paragrafo 4.2). Sulla base dei risultati di uno studio preclinico (vedere paragrafo 5.3), nei pazienti adolescenti devono essere monitorate le cartilagini di accrescimento aperte (non saldate). Deve essere presa in considerazione l'interruzione o la sospensione della dose sulla base della severità di qualsiasi anomalia delle cartilagini di accrescimento e sulla base di una valutazione rischio-beneficio individuale.

Modo di somministrazione

Retsevmo è per uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere per garantire prestazioni costanti (i pazienti non devono frantumare, masticare o dividere la compressa prima di deglutire) e possono essere assunte con o senza cibo. In caso di difficoltà a deglutire le compresse più grandi intere, i pazienti possono prendere in considerazione l'assunzione di più unità delle compresse più piccole per raggiungere la dose richiesta. I pazienti devono assumere le dosi approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.

Retsevmo deve essere accompagnato da un pasto se usato in concomitanza con un inibitore della pompa protonica (vedere paragrafo 4.5).

Retsevmo deve essere somministrato 2 ore prima o 10 ore dopo l'assunzione di antagonisti del recettore H_2 (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Efficacia in tutti i tipi di tumore

Il beneficio di selpercatinib è stato stabilito in studi a braccio singolo che hanno coinvolto un campione relativamente piccolo di pazienti i cui tumori presentavano fusioni del gene RET. Gli effetti favorevoli di selpercatinib sono stati dimostrati sulla base del tasso di risposta obiettiva e della durata della risposta in un numero limitato di tipi di tumore. L'effetto può essere quantitativamente diverso a seconda del tipo di tumore, così come delle alterazioni genomiche concomitanti (vedere paragrafo 5.1). Per questi motivi, selpercatinib deve essere usato solo se non ci sono opzioni terapeutiche per le quali è stato stabilito un beneficio clinico, o se tali opzioni terapeutiche sono state esaurite (cioè, nessuna opzione terapeutica soddisfacente).

Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite

Sono stati segnalati casi gravi, pericolosi per la vita o fatali di ILD/polmonite in pazienti trattati con selpercatinib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per i sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite. Selpercatinib deve essere sospeso e i pazienti devono essere tempestivamente esaminati per ILD se presentano sintomi respiratori acuti o in peggioramento che possono essere indicativi di ILD (ad es. dispnea, tosse e febbre) e trattati come appropriato dal punto di vista medico. In base alla gravità dell'ILD/polmonite, la dose di selpercatinib deve essere interrotta, ridotta o definitivamente sospesa (vedere paragrafo 4.2).

Aumenti di alanina aminotransferasi (ALT)/aspartato aminotransferasi (AST)

Aumenti di ALT di Grado ≥ 3 e aumenti di AST di Grado ≥ 3 sono stati segnalati in pazienti trattati con selpercatinib (vedere paragrafo 4.8). ALT e AST devono essere monitorate prima di iniziare la terapia con selpercatinib, ogni 2 settimane durante i primi 3 mesi di trattamento, una volta al mese nei successivi 3 mesi di trattamento o come clinicamente indicato. Sulla base dell'innalzamento dei livelli di ALT e AST, selpercatinib può richiedere modifiche del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Ipertensione

Nei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib è stata segnalata ipertensione (vedere paragrafo 4.8). La pressione arteriosa deve essere controllata prima di iniziare il trattamento con selpercatinib, monitorata durante il trattamento con selpercatinib e, se necessario, trattata con la terapia antipertensiva standard. In base all'aumento dei livelli di pressione arteriosa, selpercatinib può richiedere modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2). Selpercatinib deve essere interrotto definitivamente se l'ipertensione clinicamente significativa non può essere controllata con terapia antipertensiva.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib è stato segnalato un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 5.1). Selpercatinib deve essere usato con cautela in pazienti con condizioni come la sindrome congenita del QT lungo o sindrome del QT lungo acquisita o altre condizioni cliniche che predispongono ad aritmia.

I pazienti devono avere un intervallo QTcF ≤ 470 ms ed elettroliti sierici entro i limiti di norma prima dell'inizio del trattamento con selpercatinib. Elettrocardiogramma ed elettroliti sierici devono essere monitorati in tutti i pazienti dopo 1 settimana di trattamento con selpercatinib, almeno una volta al mese per i primi 6 mesi o altrimenti come clinicamente indicato, modificando la frequenza sulla base dei fattori di rischio inclusi diarrea, vomito e/o nausea. Ipokaliemia, ipomagnesemia e ipocalcemia devono essere corrette prima di iniziare selpercatinib e durante il trattamento. Monitorare l'intervallo QT tramite ECG, con più frequenza nei pazienti che richiedono trattamento con medicinali concomitanti noti per prolungare l'intervallo QT.

Selpercatinib potrebbe richiedere interruzione o modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2).

Ipotiroidismo

Nei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib è stato segnalato ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.8). In tutti i pazienti è raccomandata la misurazione al basale, dei parametri di laboratorio della funzionalità tiroidea. I pazienti con ipotiroidismo preesistente, devono essere trattati secondo la pratica medica standard prima di iniziare il trattamento con selpercatinib. Tutti i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per segni e sintomi di disfunzione tiroidea durante il trattamento con selpercatinib. La funzionalità tiroidea deve essere monitorata periodicamente durante il trattamento con selpercatinib. I pazienti che sviluppano disfunzione tiroidea devono essere trattati secondo la pratica medica standard, tuttavia i pazienti potrebbero avere una risposta insufficiente alla sostituzione con levotiroxina (T4) poiché selpercatinib può inibire la conversione della levotiroxina a triiodotironina (T3) e può essere necessaria una supplementazione con liotironina (vedere paragrafo 4.5).

Forti induttori del CYP3A

L'uso concomitante di forti induttori del CYP3A4 deve essere evitato a causa del rischio di diminuire l'efficacia di selpercatinib (vedere paragrafo 4.5).

Donne in età fertile/contraccezione nelle donne e negli uomini

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di selpercatinib. Gli uomini con compagne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di selpercatinib (vedere paragrafo 4.6).

Fertilità

Sulla base di evidenze di sicurezza non cliniche, la fertilità maschile e femminile potrebbe essere compromessa dal trattamento con Retsevmo (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Uomini e donne devono chiedere consiglio sulle modalità per preservare la fertilità prima del trattamento.

Ipersensibilità

È stata segnalata ipersensibilità in pazienti che hanno ricevuto selpercatinib, e la maggioranza di eventi è stata osservata nei pazienti con NSCLC trattati in precedenza con immunoterapia anti PD-1/PD-L1 (vedere paragrafo 4.8). Segni e sintomi di ipersensibilità hanno incluso febbre, eruzione cutanea e artralgia o mialgia con diminuzione concomitante delle piastrine o aumento delle aminotransferasi.

Sospendere selpercatinib se si manifesta ipersensibilità, e iniziare il trattamento con steroidi. Sulla base del grado delle reazioni di ipersensibilità, selpercatinib può richiedere modifiche di dose (vedere paragrafo 4.2). Gli steroidi devono essere continuati fino a che il paziente raggiunge la dose target e poi diminuiti. Interrompere definitivamente selpercatinib nel caso di ipersensibilità ricorrente.

Emorragie

Eventi gravi, inclusa emorragia letale, sono stati segnalati in pazienti che hanno ricevuto selpercatinib (vedere paragrafo 4.8).

Interrompere definitivamente selpercatinib nei pazienti con emorragia potenzialmente letale o ricorrente severa (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da lisi tumorale (*Tumour lysis syndrome*, TLS)

In pazienti trattati con selpercatinib sono stati osservati casi di TLS. Fattori di rischio per TLS includono elevato carico tumorale, insufficienza renale cronica preesistente, oliguria, disidratazione, ipotensione e urina acida. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati, trattati come

cl clinicamente indicato e dovrebbe essere considerata una profilassi appropriata che includa l'idratazione.

Epifisiolisi della testa del femore nei pazienti pediatrici

L'epifisiolisi della testa del femore è stata riportata in pazienti pediatrici (< 18 anni di età) trattati con selpercatinib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per i sintomi indicativi di epifisiolisi della testa del femore e trattati come appropriato dal punto di vista medico e chirurgico.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di selpercatinib

Il metabolismo di selpercatinib avviene attraverso il CYP3A4. Perciò, i medicinali in grado di influenzare l'attività dell'enzima CYP3A4 possono alterare la farmacocinetica di selpercatinib.

In vitro selpercatinib è un substrato per la glicoproteina P (*P-glycoprotein*, P-gp) e per la proteina di resistenza del cancro della mammella (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Tuttavia questi trasportatori non sembrano limitare l'assorbimento orale di selpercatinib, poiché la sua biodisponibilità è del 73% e la sua esposizione è aumentata in maniera minima dalla co-somministrazione di rifampicina, inibitore della P-gp (incremento di circa il 6,5% e 19% rispettivamente nell'AUC₀₋₂₄ e C_{max} di selpercatinib).

Agenti che possono aumentare la concentrazione plasmatica di selpercatinib

La co-somministrazione di una dose singola di 160 mg di selpercatinib con itraconazolo, un forte inibitore del CYP3A, ha aumentato la C_{max} e AUC di selpercatinib rispettivamente del 30% e 130%, rispetto a selpercatinib somministrato da solo. Se devono essere co-somministrati forti inibitori del CYP3A e/o P-gp, inclusi a titolo esemplificativo, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, posaconazolo e nefazodone, la dose di selpercatinib deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Agenti che possono diminuire la concentrazione plasmatica di selpercatinib

La co-somministrazione di rifampicina, un forte induttore del CYP3A4 ha portato ad una diminuzione di circa l'87% ed il 70% rispettivamente dell'AUC e C_{max} di selpercatinib, rispetto a selpercatinib somministrato da solo. Di conseguenza, l'uso concomitante di forti induttori del CYP3A4, inclusi a titolo esemplificativo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina ed Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), deve essere evitato.

Effetti di selpercatinib sulla farmacocinetica di altri medicinali (aumenti nella concentrazione plasmatica)

Substrati sensibili del CYP2C8

Selpercatinib ha aumentato la C_{max} e AUC di repaglinide (un substrato del CYP2C8) rispettivamente di circa il 91% e il 188%. Perciò, la co-somministrazione con substrati sensibili del CYP2C8 (per es. odiaquina, cerivastatina, enzalutamide, paclitaxel, repaglinide, torasemide, sorafenib, rosiglitazone, buprenorfina, selexipag, dasabuvir e montelukast) deve essere evitata.

Substrati sensibili del CYP3A4

Selpercatinib ha aumentato la C_{max} e AUC di midazolam (un substrato CYP3A4) rispettivamente di circa il 39% e 54%. Perciò, l'uso concomitante di substrati sensibili al CYP3A4 (per es. alfentanil, avanafil, buspirone, conivaptan, darifenacin, darunavir, ebastina, lomitapide, lovastatina, midazolam, naloxegol, nislopidina, saquinavir, simvastatina, tipranavir, triazolam, vardenafil) deve essere evitato.

Co-somministrazione di medicinali che agiscono sul pH gastrico

Selpercatinib ha una solubilità pH-dipendente, con una ridotta solubilità a valori di pH più alti. Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di selpercatinib quando co-somministrato con dosi giornaliere multiple di ranitidina (antagonista del recettore H_2) assunte 2 ore dopo la dose di selpercatinib.

Co-somministrazione con inibitori di pompa protonica

La co-somministrazione con dosi giornaliere multiple di omeprazolo (un inibitore della pompa protonica) ha diminuito l' AUC_{0-INF} e la C_{max} di selpercatinib, quando selpercatinib è stato somministrato a digiuno. La co-somministrazione con dosi giornaliere multiple di omeprazolo non ha cambiato in maniera significativa l' AUC_{0-INF} e C_{max} di selpercatinib, quando Retsevmo è stato somministrato insieme al cibo.

Co-somministrazione con medicinali che sono substrati di trasportatori

Selpercatinib inibisce la proteina renale di estrusione multifarmaco e di tossine 1 (*multidrug and toxin extrusion protein 1*, MATE1). *In vivo*, può avvenire l'interazione di selpercatinib con substrati clinicamente rilevanti di MATE1, come la creatinina (vedere paragrafo 5.2).

Selpercatinib è un inibitore *in vitro* della P-gp e BCRP. *In vivo*, selpercatinib ha aumentato la C_{max} e l' AUC di dabigatran, un substrato della P-gp, rispettivamente del 43% e 38%. Pertanto, bisogna prestare attenzione quando si assume un substrato sensibile della P-gp (per es. fexofenadina, dabigatran etexilato, colchicina, saxagliptin) e in particolare quelli con un indice terapeutico ristretto (per es. digossina) (vedere paragrafo 5.2).

Medicinali che possono essere meno efficaci quando somministrati con selpercatinib

Selpercatinib potrebbe inibire la D2 deiodinasi e quindi diminuire la conversione di levotiroxina (T4) a triiodotironina (T3). I pazienti potrebbero quindi avere una risposta insufficiente alla sostituzione con levotiroxina e potrebbe essere necessaria un'integrazione con liotironina (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne e negli uomini

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di selpercatinib. Gli uomini con compagne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di selpercatinib.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di selpercatinib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Retsevmo non è raccomandato

durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio sul feto.

Allattamento

Non è noto se selpercatinib sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con Retsevmo e per almeno una settimana dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di selpercatinib sulla fertilità negli esseri umani. Sulla base di studi sugli animali la fertilità femminile e maschile potrebbe essere compromessa dal trattamento con Retsevmo (vedere paragrafo 5.3). Uomini e donne devono chiedere consiglio sulle modalità per preservare la fertilità prima del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Retsevmo può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti di prestare attenzione mentre guidano o usano macchinari nel caso manifestino stanchezza o capogiri durante il trattamento con Retsevmo (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Viene riassunta la frequenza integrata di reazioni avverse al farmaco (ADR) riportate nei pazienti trattati con selpercatinib da uno studio di fase 1/2 in aperto, multicentrico, con aumento della dose (LIBRETTO-001) e da due studi comparativi di fase 3 randomizzati multicentrici in aperto (LIBRETTO-431 e LIBRETTO-531). Le ADR gravi più comuni ($\geq 1,0\%$) sono infezione polmonare (5,3 %), emorragia (2,4 %), dolore addominale (2,1 %), sodio ematico diminuito (2,0 %), diarrea (1,5 %), ipersensibilità (1,4 %), vomito (1,3 %), creatinina ematica aumentata (1,3 %), piressia (1,3 %), infezioni del tratto urinario (1,3 %), ALT aumentata (1,0 %), AST aumentata (1,0 %). Retsevmo è stato interrotto definitivamente a causa di eventi avversi emersi durante il trattamento nell'8,8 % dei pazienti, indipendentemente dall'attribuzione. Le ADR più comuni che hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento (3 o più pazienti) sono state ALT aumentata (0,7 %), stanchezza (0,5 %), AST aumentata (0,4 %), bilirubina ematica aumentata (0,3 %), infezione polmonare (0,3 %), trombocitopenia (0,3 %), emorragia (0,3 %) e ipersensibilità (0,3 %).

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza integrata e la gravità delle ADR segnalate nei pazienti trattati con selpercatinib negli studi LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 e LIBRETTO-531 sono elencate nella tabella 3.

Le ADR sono classificate in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza secondo MedDRA. Per la classificazione della frequenza è stata usata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Il tempo mediano di trattamento con selpercatinib è stato di 30,09 mesi (studio LIBRETTO-001), 16,7 mesi (studio LIBRETTO-431) e 14,9 mesi (studio LIBRETTO-531).

Tabella 3 Reazioni avverse al farmaco in pazienti che hanno ricevuto selpercatinib (N = 1188)

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Termini MedDRA preferiti	Frequenza di tutti i gradi	Frequenza di grado ≥ 3
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie urinarie ^a	Molto comune	Comune
	Infezione polmonare ^b	Molto comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario ^c	Ipersensibilità ^d	Comune	Comune
Patologie endocrine	Ipotiroidismo	Molto comune	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Molto comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^e	Molto comune	Comune
	Capogiro ^f	Molto comune	Non comune
Patologie cardiache	QT dell'elettrocardiogramma prolungato ^g	Molto comune	Comune
Patologie vascolari	Ipertensione ^h	Molto comune	Molto comune
	Emorragia ⁱ	Molto comune	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Malattia polmonare interstiziale/polmonite ^j	Comune	Non comune
	Chilotorace	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^k	Molto comune	Comune
	Bocca secca ^l	Molto comune	Non Comune
	Dolore addominale ^m	Molto comune	Comune
	Stipsi	Molto comune	Non comune
	Nausea	Molto comune	Comune
	Vomito ⁿ	Molto comune	Comune
	Stomatite ^o	Molto comune	Non comune
	Ascite chilosa ^p	Comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^q	Molto comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Epifisiolisi della testa del femore ^r	Comune	Comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile ^s	Molto comune	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema ^t	Molto comune	Comune
	Stanchezza ^u	Molto comune	Comune
	Piressia	Molto comune	Non comune
Esami diagnostici ^v	AST aumentata	Molto comune	Molto comune
	ALT aumentata	Molto comune	Molto comune
	Calcio diminuito	Molto comune	Comune
	Conta linfocitaria diminuita	Molto comune	Molto comune
	Conta dei leucociti diminuita	Molto comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Termini MedDRA preferiti	Frequenza di tutti i gradi	Frequenza di grado ≥ 3
	Albumina diminuita	Molto comune	Comune
	Creatinina aumentata	Molto comune	Comune
	Sodio diminuito	Molto comune	Molto comune
	Fosfatasi alcalina aumentata	Molto comune	Comune
	Piastrine diminuite	Molto comune	Comune
	Bilirubina totale aumentata	Molto comune	Comune
	Conta dei neutrofili diminuita	Molto comune	Comune
	Emoglobina diminuita	Molto comune	Comune
	Magnesio diminuito	Molto comune	Comune
	Potassio diminuito	Molto comune	Comune

^a Le infezioni delle vie urinarie comprendono infezione delle vie urinarie, cistite, urosepsi, infezione delle vie urinarie da Escherichia, pielonefrite da Escherichia, infezione renale, nitriti urinari presenti, pielonefrite, uretrite, infezione batterica delle vie urinarie e infezione urogenitale fungina.

^b L'infezione polmonare comprende polmonite, infezione polmonare, infezione polmonare da aspirazione, empiema, consolidamento polmonare, infezione pleurica, polmonite batterica, polmonite da stafilococco, polmonite atipica, ascesso polmonare, polmonite da pneumocystis jirovecii, polmonite pneumococcica e polmonite respiratoria sinciziale virale, versamento pleurico infettivo e polmonite virale.

^c Reazioni di ipersensibilità sono state caratterizzate da eruzione maculo-papulare, spesso preceduta da febbre associata a artralgia/mialgia durante il primo ciclo di trattamento del paziente (tipicamente tra i giorni 7-21).

^d Ipersensibilità include ipersensibilità al farmaco e ipersensibilità.

^e Cefalea include cefalea, cefalea sinusale e cefalea tensiva.

^f Capogiri include capogiri, vertigine, presincope e capogiri posturali.

^g QT prolungato all'elettrocardiogramma include QT prolungato all'elettrocardiogramma e intervallo QT anormale all'elettrocardiogramma.

^h Ipertensione include ipertensione e pressione arteriosa aumentata.

ⁱ Emorragia include epistassi, emottisi, contusione, ematuria, emorragia rettale, emorragia vaginale, emorragia cerebrale, ematoma traumatico, sangue presente nell'urina, emorragia della congiuntiva, ecchimosi, sanguinamento gengivale, ematochezia, petecchie, vescicola ematica, ematoma spontaneo, ematoma della parete addominale, emorragia anale, angina bollosa emorragica, coagulazione intravascolare disseminata, emorragia dell'occhio, emorragia gastrica, emorragia gastrointestinale, emorragia intracranica, emorragia sottocutanea, emorragia emorroidale, ematoma epatico, emorragia intra-addominale, emorragia della bocca, emorragia esofagea, ematoma pelvico, ematoma periorbitale, emorragia periorbitale, emorragia faringea, contusione polmonare, porpora, ematoma retroperitoneale, emorragia della pelle, emorragia subaracnoidea, diverticolo intestinale emorragico, ematoma dell'occhio, ematemesi, emorragia, ictus emorragico, emorragia epatica, emorragia laringea, emorragia del tratto gastrointestinale inferiore, melena, menorragia, sangue occulto positivo, emorragia post procedurale, emorragia post menopausale, emorragia della retina, emorragia della sclera, emorragia subdurale, emotorace traumatico, emorragia tumorale, emorragia del tratto gastrointestinale superiore, emorragia uterina, ematoma al sito di iniezione del vaso, emartrosi ed ematoma.

^j Malattia polmonare interstiziale/polmonite include malattia polmonare interstiziale, polmonite, polmonite da radiazione, malattia polmonare restrittiva, sindrome da distress respiratorio acuto, alveolite, bronchiolite,

istiocitosi a cellule di Langerhans, lesione polmonare da radiazione, malattia cistica polmonare, infiltrazione polmonare e opacità polmonare.

^k Diarrea include diarrea, incontinenza anale, urgenza di defecazione, movimenti intestinali frequenti e ipermotilità gastrointestinale.

^l Bocca secca include bocca secca e secchezza delle mucose.

^m Dolore addominale include dolore addominale, dolore addominale superiore, fastidio addominale, dolore addominale inferiore e dolore gastrointestinale.

ⁿ Vomito include vomito, conati di vomito e rigurgito.

^o Stomatite include stomatite, ulcerazione della bocca, infiammazione della mucosa ed eruzione vescicolare della mucosa orale.

^p Ascite chilosa include ascite chilosa e ascite chilosa (MedDRA LLTs).

^q Eruzione cutanea include eruzione cutanea, eruzione maculo-papulare, dermatite, esfoliazione cutanea, eruzione maculare, eruzione eritomatosa, orticaria, dermatite allergica, eruzione esfoliativa, eruzione cutanea papulare, eruzione morbilliforme, eruzione pruriginosa, eruzione cutanea vescicolare, eruzione a farfalla, eruzione follicolare, eruzione cutanea generalizzata, esantema pustoloso e reazione cutanea.

^r L'epifisiolisi della testa del femore è stata comunemente osservata (6,4 %) in pazienti pediatrici (<18 anni di età) trattati con selpercatinib (n = 47).

^s La disfunzione erettile è stata osservata molto comunemente (12,4 %) in pazienti di sesso maschile trattati con selpercatinib negli studi clinici (n = 986).

^t Edema include edema periferico, edema facciale, edema periorbitale, gonfiore del viso, edema localizzato, gonfiore periferico, edema generalizzato, edema delle palpebre, gonfiore oculare, linfoedema, edema genitale, edema scrotale, angioedema, edema oculare, edema, edema dello scroto, edema cutaneo, gonfiore, edema orbitale, edema del testicolo e tumefazione vulvovaginale, tumefazione orbitale, edema del pene, gonfiore periorbitale e tumefazione della palpebra.

^u Stanchezza include stanchezza, astenia e malessere.

^v Sulla base delle valutazioni di laboratorio. La percentuale è calcolata in base al numero di pazienti con valutazione basale e almeno una valutazione post basale come denominatore.

Descrizione di reazioni avverse selezionate in pazienti trattati con selpercatinib

Innalzamento delle aminotransferasi (AST / ALT aumentate)

Sulla base della valutazione di laboratorio, sono stati segnalati innalzamenti di ALT e AST rispettivamente nel 59,4 % e 61 % dei pazienti. Innalzamenti di grado 3 o 4 di ALT o AST sono stati segnalati rispettivamente nel 14,1% e 9,5% dei pazienti.

Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 4,7 settimane per l'aumento di AST (intervallo: 0,7; 227,9) e di 4,4 settimane per l'aumento di ALT (intervallo: 0,9; 186,1) nello studio LIBRETTO-001; 5,1 settimane (intervallo: 0,7; 88,1) per l'aumento di AST e 5,1 settimane (intervallo: 0,7; 110,9) per l'aumento di ALT nello studio LIBRETTO-431; 6,1 settimane (intervallo: 0,1; 85,1) per l'aumento di AST e di 6,1 settimane (intervallo 0,1; 85,1) per l'aumento di ALT nello studio LIBRETTO-531.

Si raccomanda la modifica della dose per pazienti che sviluppano aumento delle ALT o AST di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2).

Prolungamento dell'intervallo QT

Nei 837 pazienti che hanno effettuato l'ECG nello studio LIBRETTO-001, la revisione dei dati dell'ECG ha mostrato che l'8,1 % dei pazienti aveva registrato un valore massimo post-basale di QTcF > 500 ms e il 21,6 % dei pazienti un incremento massimo dal basale nell'intervallo QTcF > 60 ms. Nei 156 pazienti dello studio LIBRETTO-431 ai quali è stato effettuato l'ECG, il 5,1 % dei pazienti aveva un valore massimo di QTcF post-basale > 500 msec e il 16,7 % dei pazienti aveva un aumento massimo > 60 msec rispetto al basale negli intervalli QTcF. Nei 191 pazienti dello studio LIBRETTO-531 ai quali è stato effettuato l'ECG, il 3,7 % dei pazienti aveva un valore massimo di QTcF post-basale > 500 msec e il 17,8 % dei pazienti aveva un innalzamento massimo di QTcF > 60 msec rispetto al basale.

Negli studi LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 e LIBRETTO-531 non sono stati segnalati casi di torsioni di punta, eventi di grado ≥ 3 o aritmie clinicamente significative emergenti dal trattamento, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare o flutter ventricolare. Eventi fatali di morte improvvisa e arresto cardiaco sono stati riportati in pazienti con anamnesi cardiaca significativa.

Considerando tutti gli studi, due pazienti (0,2 %) hanno interrotto il trattamento con selpercatinib a causa del prolungamento dell'intervallo QT.

Retsevmo può richiedere interruzione o modifica della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Ipertensione

Negli 837 pazienti nei quali è stata misurata la pressione arteriosa nello studio LIBRETTO-001, l'aumento mediano massimo della pressione sistolica dal basale era di 32 mmHg (intervallo: -15, +100). I risultati sulla pressione diastolica erano simili ma gli incrementi sono stati di minore entità. Nello studio LIBRETTO-001, solo il 10,3 % dei pazienti ha mantenuto il livello basale durante il trattamento; il 40,7 % ha avuto un incremento di 1 grado, il 38,5 % di 2 gradi e il 9,8 % di 3 gradi. Un evento avverso di ipertensione emergente dal trattamento è stato segnalato nel 44,8 % dei pazienti con storia di ipertensione (28,2 % di grado 3, 4) e nel 41,7% dei pazienti senza storia di ipertensione (14,1 % di grado 3, 4).

Nei 154 pazienti trattati con selpercatinib che hanno avuto misurazioni della pressione arteriosa nello studio LIBRETTO-431, il 23,4 % dei pazienti trattati con selpercatinib ha mantenuto il grado basale durante il trattamento, il 49,4 % ha avuto un incremento di 1 grado, il 22,7 % ha avuto un incremento di 2 gradi e il 3,3 % ha avuto un incremento di 3 gradi.

Nei 192 pazienti trattati con selpercatinib che hanno avuto misurazioni della pressione arteriosa nello studio LIBRETTO-531, il 20,8 % dei pazienti trattati con selpercatinib ha mantenuto il grado basale durante il trattamento, il 43,8 % ha avuto un incremento di 1 grado, il 27,6 % ha avuto un incremento di 2 gradi e il 6,8 % ha avuto un incremento di 3 gradi.

Complessivamente, un totale pari al 19,8 % dei pazienti nello studio LIBRETTO-001, 20,3 % dei pazienti nello studio LIBRETTO-431 e 19,2 % di pazienti nello studio LIBRETTO-531 ha manifestato ipertensione di grado 3 emergente dal trattamento (definita come una pressione sistolica massima superiore a 160 mmHg). Ipertensione di grado 4 emergente dal trattamento è stata riportata nello 0,1 % dei pazienti nello studio LIBRETTO-001 e nessuna è stata riportata negli studi LIBRETTO-431 e LIBRETTO-531.

Due pazienti (0,2 %) hanno interrotto permanentemente il trattamento a causa dell'ipertensione nello studio LIBRETTO-001 e nessun paziente negli studi LIBRETTO-431 e LIBRETTO-531. È raccomandata la modifica della dose in pazienti che sviluppano ipertensione (vedere paragrafo 4.2). Selpercatinib deve essere interrotto in maniera definitiva se l'ipertensione clinicamente significativa non può essere controllata con terapia anti-ipertensiva (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità

Segni e sintomi di ipersensibilità hanno incluso febbre, eruzione cutanea e artralgia o mialgia con concomitante diminuzione delle piastrine o incremento dell'aminotransferasi.

Nello studio LIBRETTO-001, il 24,0 % (201/837) dei pazienti trattati con selpercatinib aveva ricevuto precedentemente immunoterapia con anti PD-1/PD-L1. L'ipersensibilità si è verificata in un totale del 5,7 % (48/837) dei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib, inclusa l'ipersensibilità di grado 3 nell'1,9 % (16/837) dei pazienti. Dei 48 pazienti con ipersensibilità nello studio LIBRETTO-001, il 54,2 % (26/48) era affetto da NSCLC e aveva ricevuto precedente immunoterapia con anti-PD-1/PD-L1.

Nello studio LIBRETTO-001, ipersensibilità di grado 3 si è manifestata nel 3,5% (7/201) dei pazienti precedentemente trattati con immunoterapia con anti-PD-1/PD-L1.

Nello studio LIBRETTO-001 il tempo mediano per l'insorgenza era di 1,9 settimane (intervallo tra 0,7 settimane e 203,9 settimane): 1,7 settimane nei pazienti con precedente immunoterapia anti-PD/PD-L1 e 4,4 settimane nei pazienti che erano *naïve* all'immunoterapia anti-PD-1/PD-L1.

Lo studio LIBRETTO-431 ha arruolato pazienti con NSCLC avanzato o metastatico. L'ipersensibilità si è verificata in un totale dell'1,9 % (3/158) dei pazienti trattati con selpercatinib, inclusa ipersensibilità di grado 3 nello 0,6 % (1/158) dei pazienti. In un'analisi integrata dei pazienti con NSCLC che hanno ricevuto selpercatinib e che erano stati precedentemente trattati con terapia anti-PD-1/PD-L1 sulla base degli studi LIBRETTO-001 e LIBRETTO-431 (N = 205), l'ipersensibilità si è verificata nel 16,6 % dei pazienti, inclusa l'ipersensibilità ≥ Grado 3 nel 5,9 % dei pazienti.

Lo studio LIBRETTO-531 ha arruolato pazienti con MTC avanzato o metastatico. L'ipersensibilità si è verificata in 1 paziente (0,5 % [1/193]) in trattamento con selpercatinib. Questo paziente ha manifestato ipersensibilità di grado 3.

Retsevmo potrebbe richiedere interruzione o modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2).

Emorragie

Eventi emorragici di Grado ≥ 3 si sono verificati nel 2,5 % dei pazienti trattati con selpercatinib negli studi LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 e LIBRETTO-531. Lo studio LIBRETTO-001 includeva 4 pazienti (0,5 %) con eventi emorragici fatali, due casi di emorragia cerebrale e un caso ciascuno di emorragia dal sito di tracheostomia e di emottisi. Negli studi LIBRETTO-431 e LIBRETTO-531 non sono stati riportati eventi emorragici fatali nei pazienti trattati con selpercatinib. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 34,1 settimane (intervallo: tra 0,1 e 234,6 settimane) nello studio LIBRETTO-001, 16,8 settimane (intervallo tra 1,1 e 94,1 settimane) nello studio LIBRETTO-431 e 10,7 settimane (intervallo tra 1,0 e 124,1 settimane) nello studio LIBRETTO-531.

Selpercatinib deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con emorragia potenzialmente letale o ricorrente severa (vedere paragrafo 4.2).

Informazioni aggiuntive su popolazioni particolari

Pazienti pediatrici

Nello studio LIBRETTO-001 vi erano 3 pazienti di età < 18 anni (intervallo: 15-17 anni) con MTC con mutazione RET. Nello studio LIBRETTO-121 vi erano 8 pazienti di età < 18 anni (intervallo: 12-17 anni) con cancro della tiroide RET fusione positivo. Nello studio LIBRETTO-531 c'era 1 paziente di 12 anni di età con MTC con mutazione RET. Casi di epifisiolisi della testa del femore sono stati riportati in pazienti < 18 anni di età trattati con selpercatinib (vedere paragrafo 4.4). Non sono stati identificati altri risultati sulla sicurezza in ragazzi di età inferiore a 18 anni.

Anziani

Nei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib nello studio LIBRETTO-001, il 24,7 % era di età compresa tra 65 e 74 anni, 8,6 % era di età compresa tra 75 e 84 anni e l'1,0% di età ≥ 85 anni. Nello studio LIBRETTO-431, il 26,6 % dei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib aveva un'età compresa tra 65 e 74 anni, il 9,5 % aveva un'età compresa tra 75 e 84 anni e l'1,3 % aveva un'età ≥ 85 anni. Nello studio LIBRETTO-531, il 20,2 % dei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib aveva un'età compresa tra 65 e 74 anni, il 5,2 % aveva un'età compresa tra 75 e 84 anni e nessuno aveva ≥ 85 anni. La frequenza degli eventi avversi gravi è stata più alta nei pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni (58,0 %), 75-84 anni (62,5 %) e ≥ 85 anni (100,0 %) rispetto ai pazienti di età < 65 anni (46,7 %) nello studio LIBRETTO-001 e nello studio LIBRETTO-431, ≥ 65 -74 anni (38,1 %), 75-84 anni (46,7 %), ≥ 85 anni (50,0 %), rispetto a quelli di età < 65 anni (31,3 %). Nello studio LIBRETTO-531 la frequenza degli eventi avversi gravi è stata più alta nei pazienti di età compresa tra 75 e 84 anni (50%) rispetto ai pazienti di età < 65 anni (20.8%) e di età compresa tra 65-74 anni (17.9%).

Nello studio LIBRETTO-001 la frequenza degli eventi avversi (EA) che hanno portato all'interruzione di selpercatinib è stata più alta nei pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni (10,1 %), 75-84 anni (19,4 %) e ≥ 85 anni (37,5 %) rispetto ai pazienti di età < 65 anni (7,6 %). Nello studio LIBRETTO-431, la frequenza di eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento con selpercatinib è stata più alta nei pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni (14,3 %), 75-84 anni (20,0 %) rispetto ai pazienti < 65 anni (7,1 %) di età. Nessun paziente di età ≥ 85 anni ha interrotto il trattamento con selpercatinib a causa di eventi avversi. Nello studio LIBRETTO-531, la frequenza degli eventi avversi che hanno portato all'interruzione di selpercatinib è stata più alta nei pazienti di età compresa tra 75 e 84 anni (10 %) e ≥ 65 -74 anni (7,7 %) rispetto ai pazienti di < 65 anni (3,5 %).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati stabiliti i sintomi del sovradosaggio. In caso di sospetto sovradosaggio, deve essere fornita una terapia di supporto.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antineoplastici e agenti immunomodulatori, agenti antineoplastici inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01EX22.

Meccanismo d'azione

Selpercatinib è un inibitore del recettore tirosin chinasi riarrangiato durante la transfezione (*rearranged during transfection*, RET). Selpercatinib ha inibito isoforme wild type di RET e numerose isoforme mutate di RET così come VEGFR1 e VEGFR3 (*vascular endothelial growth factor receptor*) con valori di IC₅₀ che vanno da 0,92 nM a 67,8 nM. In altri saggi enzimatici, selpercatinib ha inibito anche FGFR 1, 2 e 3 (*fibroblast growth factor receptor*) a concentrazioni più alte di quelle che erano ancora clinicamente ottenibili. In un saggio di legame, alla concentrazione di 1 µM di selpercatinib, è stata osservata una significativa attività di legame antagonista (> 50%) per il trasportatore 5-HT (serotonina) (70,2 % antagonista) e per l'adrenorecettore α_{2C} (51,7 % antagonista). La concentrazione di 1 µM è circa 7 volte superiore alla concentrazione massima plasmatica libera della dose efficace di selpercatinib. Alcune mutazioni puntiformi di RET o riarrangiamenti cromosomici che coinvolgono fusioni *in frame* di RET con vari partner possono dare origine a proteine RET di fusione chimeriche costitutivamente attive, che possono agire come driver oncogenici, promuovendo la proliferazione di linee cellulari tumorali. Nei modelli tumorali *in vitro* e *in vivo* selpercatinib ha dimostrato attività antitumorale in cellule portatrici dell'attivazione costitutiva della proteina RET risultante da fusioni e mutazioni geniche, inclusi CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M e RET M918T. In aggiunta, selpercatinib ha mostrato attività antitumorale nei topi in cui era stato impiantato a livello intracranico un tumore RET fusione-positivo derivato da un paziente.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio approfondito sul QT con 32 soggetti sani come controllo positivo, non sono stati rilevati cambiamenti considerevoli (cioè > 20 ms) nell'intervallo QTcF a concentrazioni di selpercatinib simili a quelle osservate con le schede di dosaggio terapeutico. Un'analisi esposizione-risposta ha indicato che concentrazioni al di sopra di quelle terapeutiche possono portare ad un incremento nel QTc > 20 ms.

Nei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib, è stato segnalato un prolungamento dell'intervallo QT. Di conseguenza, nei pazienti può essere necessaria interruzione o modifica della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Retsevmo è stata valutata in pazienti adulti con NSCLC avanzato RET fusione-positivo, cancro della tiroide RET fusione-positivo, altri tumori solidi RET fusione-positivi e in pazienti adulti e adolescenti con MTC e mutazione di RET arruolati in uno studio multicentrico di fase 1/2, in aperto, a braccio singolo: lo studio LIBRETTO-001. L'efficacia di Retsevmo nel NSCLC RET fusione positivo è stata confermata nello studio di fase 3 LIBRETTO-431 (vedere paragrafo NSCLC RET fusione positivo naïve al trattamento). L'efficacia di Retsevmo nel MTC con mutazione di RET, è stata confermata nello studio di fase 3 LIBRETTO-531 (vedere paragrafo Cancro midollare della tiroide (MTC) con mutazione di RET naïve al trattamento con vandetanib e cabozantinib).

Lo studio LIBRETTO-001 era costituito da due parti: la fase 1 (incremento della dose) e la fase 2 (espansione della dose). L'obiettivo primario della fase 1 è stato determinare la dose di selpercatinib raccomandata per la fase 2. L'obiettivo primario della fase 2 è stato valutare l'attività anti-tumorale di selpercatinib attraverso la determinazione del tasso di risposta obiettiva (objective response rate, ORR), valutato da un comitato di revisione indipendente. Sono stati arruolati pazienti con patologia misurabile o non-misurabile come determinato dai criteri RECIST 1.1, con evidenza di un'alterazione del gene RET nel tumore. Pazienti con metastasi al sistema nervoso centrale (SNC) erano eleggibili se stabili, mentre sono stati esclusi pazienti con tumore primario sintomatico a carico del SNC e metastasi sintomatiche, carcinomatosi leptomeningea o compressione del midollo spinale. Sono stati esclusi pazienti con alterazione driver primaria nota diversa da RET, patologia cardiovascolare in atto clinicamente significativa o anamnesi di infarto del miocardio, intervallo QTcF > 470 ms.

Pazienti nella fase 2 dello studio hanno ricevuto Retsevmo 160 mg per via orale due volte al giorno fino a tossicità inaccettabile o progressione di malattia. L'identificazione di un'alterazione del gene RET è stata determinata in maniera prospettica in laboratori locali che usavano sequenziamento di nuova generazione (*next generation sequencing*, NGS), reazioni a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) o ibridizzazione fluorescente in situ (*fluorescence in situ hybridization*, FISH). La principale misura dell'esito di efficacia è stata l'ORR in accordo al RECIST v1.1 come valutato dal Comitato di Revisione Indipendente (*Independent Review Committee*, IRC). Gli esiti di efficacia secondari hanno incluso la durata della risposta (DOR), la progressione libera da malattia (*progression free survival*, PFS) e la sopravvivenza complessiva (*overall survival*, OS).

NSCLC RET fusione-positivo naïve al trattamento

LIBRETTO-431

L'efficacia di Retsevmo nel NSCLC RET fusione positivo è stata confermata nello studio LIBRETTO-431, uno studio di confronto multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase 3, che ha confrontato selpercatinib con la terapia a base di platino e pemetrexed con o senza pembrolizumab in pazienti con NSCLC avanzato o metastatico RET fusione positivo. Erano eleggibili i pazienti adulti con NSCLC istologicamente confermato, non resecabile, localmente avanzato o metastatico senza precedente terapia sistemica per la malattia metastatica. Erano eleggibili anche i pazienti che avevano ricevuto una terapia adiuvante o neoadiuvante se l'ultima dose di trattamento sistemico era stata completata almeno 6 mesi prima della randomizzazione. I pazienti hanno ricevuto 160 mg di selpercatinib due volte al giorno (dose iniziale) o una terapia a base di platino e pemetrexed con o senza pembrolizumab. I pazienti sono stati stratificati in base alla regione geografica (Asia orientale vs. altrove), allo stato rispetto alle metastasi cerebrali valutate dallo sperimentatore al basale (assenti o sconosciute vs presenti) e se lo sperimentatore aveva intenzione (prima della randomizzazione) di trattare il paziente con o senza pembrolizumab. La misura primaria dell'outcome di efficacia era la PFS secondo RECIST 1.1 mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR). Gli esiti secondari di efficacia includevano OS, ORR/DOR/tasso di controllo della malattia (*Disease Control Rate*, DCR) mediante BICR, ORR/DOR intracranico mediante BICR e tempo di deterioramento dei sintomi polmonari mediante NSCLC-Questionario di valutazione dei sintomi (*Symptom Assessment Questionnaire* SAQ).

Dei 261 pazienti arruolati e randomizzati nella popolazione intention-to treat (ITT) dello studio LIBRETTO-431, 212 sono stati stratificati in base al fatto che lo sperimentatore intendesse che il paziente ricevesse pembrolizumab (prima della randomizzazione), per formare la popolazione ITT-Pembrolizumab. Nella popolazione ITT-Pembrolizumab, 129 pazienti hanno ricevuto selpercatinib mentre 83 hanno ricevuto chemioterapia a base di pembrolizumab con pemetrexed. L'età mediana dei pazienti nella popolazione ITT-Pembrolizumab era di 61,5 anni (intervallo da 31 a 84 anni). Il 53,3 % dei pazienti era di sesso femminile. Il 41,3 % dei pazienti erano bianchi, il 56,3 % asiatici, l'1 % neri. Il 67, 9% non aveva mai fumato. Nella popolazione ITT Pembrolizumab, il 93 % presentava una malattia metastatica e il 20,3 % dei pazienti presentava metastasi del SNC al basale. Il performance status ECOG è stato riportato come 0-1 (96,7 %) o 2 (3,3 %). Il partner di fusione più comune è stato KIF5B (44,8 %), seguito da CCDC6 (9,9 %). Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di miglioramento della PFS in entrambe le popolazioni ITT-Pembrolizumab e ITT. I risultati primari di

efficacia per la popolazione di ITT-Pembrolizumab per i pazienti naïve al trattamento con NSCLC RET fusione positivo sono riassunti nella Tabella 4 e nella Figura 1.

Tabella 4 LIBRETTO-431: Sintesi dei dati di efficacia (valutazione BICR, popolazione ITT-Pembrolizumab)

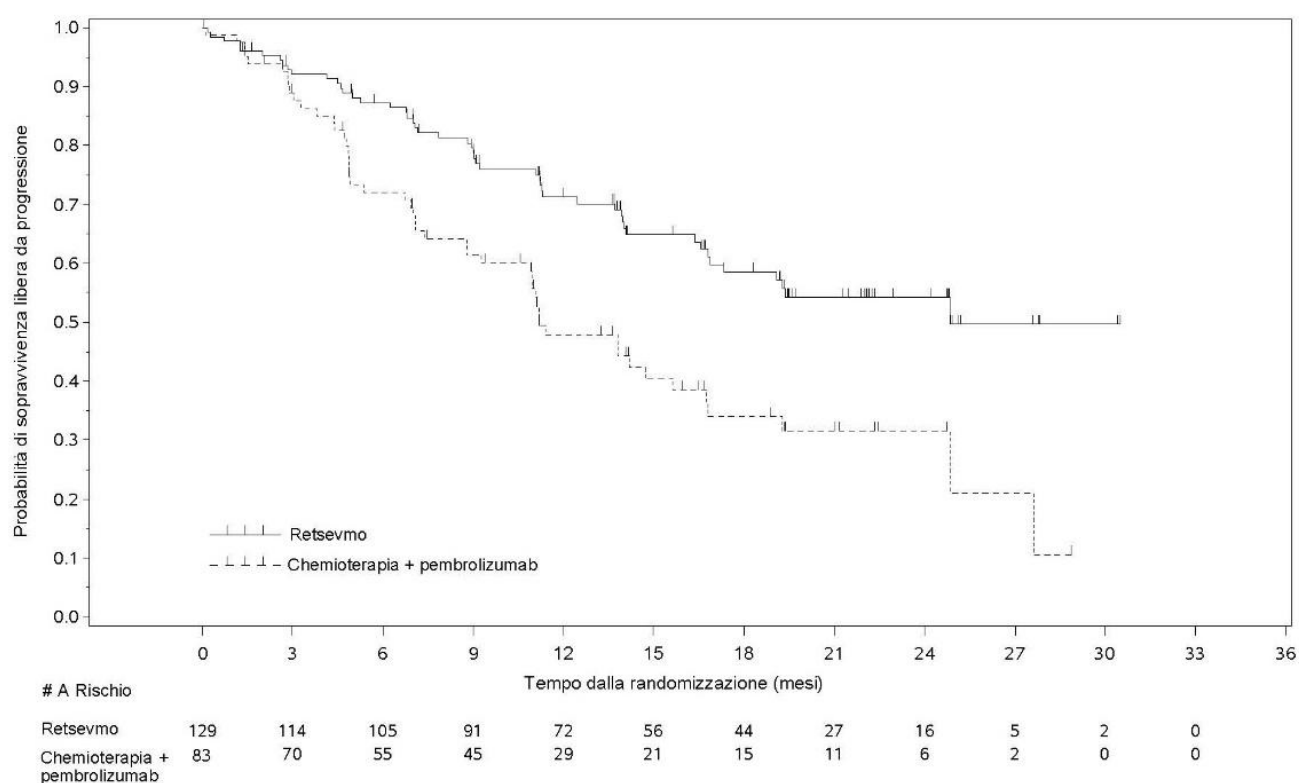
	Selpercatinib	Controllo (chemioterapia con platino e pemetrexed con pembrolizumab)
Sopravvivenza libera da progressione	N = 129	N = 83
Mediana [mesi] (IC 95%)	24,84 (16,89; NS)	11,17 (8,77; 16,76)
Hazard ratio (IC 95%)	0,465 (0,309; 0,699)	
Stratified log rank p-value	0,0002	
Tasso di PFS a 24 mesi (%) (IC 95%)	54,2 (43,6; 63,6)	31,6 (20,1; 43,7)
Risposta obiettiva (RC + RP)		
%(IC 95%)	83,7 (76,2; 89,6)	65,1 (53,8; 75,2)
Risposta completa n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Risposta parziale n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Durata della risposta (mesi)*		
Mediana (mesi) (IC 95%)	24,18 (17,94; NS)	11,47 (9,66; 23,26)
Tasso (%) di pazienti con durata della risposta		
24 mesi (IC 95%)	59,6 (47,5; 69,8)	22,8 (6,3; 45,5)

IC = intervallo di confidenza, RC = risposta completa, NS = non stimabile, RP = risposta parziale

*La durata mediana del follow-up è stata di 17,97 mesi (25°, 75° percentile: 12,32; 21,03) nel braccio selpercatinib e di 14,55 mesi (25°, 75° percentile: 9,69; 20,73) nel braccio di controllo.

Data di cut off dei dati: 01 maggio 2023.

Figura 1. LIBRETTO-431: Diagramma di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (valutazione BICR, popolazione ITT-Pembrolizumab)



Data di cut-off dei dati: 01 maggio 2023

La OS non era matura al momento dell'analisi primaria della PFS.

Al momento di un'analisi descrittiva ad interim aggiornata dell'OS (43 % degli eventi di OS prespecificati necessari per l'analisi finale, con data lock dei dati del 1° maggio 2024), nella popolazione ITT, sono stati osservati 75 eventi nei due bracci e l'Hazard Ratio (HR) è stato di 1,259 [IC 95 %: 0,777, 2,040]; $p=0,3496$. A 30 mesi, la sopravvivenza globale stimata è stata del 71 % (IC 95 %: 63,78) e del 76 % (IC 95 %: 66,84) rispettivamente nel braccio selpercatinib e nel braccio di controllo. La OS può essere influenzata dallo squilibrio nelle terapie post-progressione. Dei 68 pazienti del braccio di controllo che hanno avuto progressione della malattia, 50 pazienti (74 %) hanno ricevuto selpercatinib alla progressione. Dei 71 pazienti del braccio selpercatinib che hanno avuto progressione della malattia, 16 (23 %) hanno ricevuto chemioterapia e/o terapia con inibitori del checkpoint immunitario e 44 (62 %) hanno continuato a ricevere selpercatinib.

Nella popolazione ITT-Pembrolizumab, selpercatinib ha ritardato significativamente il tempo di peggioramento dei sintomi NSCLC riferiti dai pazienti, come misurato dal punteggio totale del NSCLC-SAQ (aumento di ≥ 2 punti) rispetto al controllo (HR: 0,34 [IC 95 %: 0,20; 0,55]; il tempo mediano non è stato raggiunto per il braccio selpercatinib rispetto a 1,9 mesi [IC 95 %: 0,7; 6,6]) per il braccio di controllo. Inoltre, selpercatinib ha ritardato significativamente il tempo necessario al deterioramento confermato della funzione fisica e ha mantenuto la qualità complessiva della vita nel tempo.

LIBRETTO-001

Dei 362 pazienti con NSCLC *RET* fusione positivo arruolati nello studio LIBRETTO-001, 69 erano *naïve* al trattamento. L'età mediana era 63 anni (intervallo da 23 a 92 anni). Il 62,3 % dei pazienti erano di sesso femminile, il 69,6 % bianchi, il 18,8 % asiatici, il 5,8 % neri e il 69,6 % non aveva mai fumato. La maggior parte dei pazienti (98,6 %), presentavano malattia metastatica all'arruolamento e il 23,2 % aveva metastasi del SNC al basale, come valutato dallo sperimentatore. L'ECOG performance status è stato riportato come 0-1 (94,2 %) o 2 (5,8 %). Il partner di fusione più comune era il KIF5B (69,6 %), seguito da CCDC6 (14,5 %) e infine NCOA4 (1,4 %). I risultati di efficacia per pazienti con NSCLC *RET* fusione positivo *naïve* al trattamento sono riassunti nella tabella 5.

Tabella 5 LIBRETTO-001: Risposta obiettiva e durata della risposta

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	69
Risposta obiettiva (RC + RP)	
% (IC 95 %)	82,6 (71,6; 90,7)
Risposta completa n (%)	5 (7,2)
Risposta parziale n (%)	52 (75,4)
Durata della risposta (mesi)*	
Mediana, IC 95%	20,23 (15,4; 29,5)
Tasso di pazienti con durata della risposta (%)	
≥ 6 mesi (IC 95%)	87,5 (75,5; 93,8)
≥ 12 mesi (IC 95%)	66,7 (52,4; 77,6)

IC = intervallo di confidenza, RC = risposta completa, RP = risposta parziale

*La durata mediana del follow up è stata 37,09 mesi (25°,75° percentile: 24,0; 45,1)

Data di cut-off dei dati: 13 gennaio 2023.

NSCLC RET fusione positivo precedentemente trattato

Nello studio LIBRETTO-001 un totale di 247 pazienti avevano ricevuto un precedente trattamento chemioterapico a base di platino. L'età mediana era 61 anni (intervallo da 23 a 81 anni). Il 56,7 % dei pazienti erano di sesso femminile. La categorizzazione dei pazienti è stata: 43,7 % bianchi, il 47,8 % asiatici, il 4,9 % neri e il 66,8 % non aveva mai fumato. La maggior parte dei pazienti (98,8 %)

presentava malattia metastatica all'arruolamento e il 31,2 % aveva metastasi del SNC al basale come valutato dallo sperimentatore. L'ECOG performance status è stato riportato come 0-1 (97,1 %) o 2 (2,8 %). Il partner di fusione più comune è stato KIF5B (61,9 %), seguito da CCDC6 (21,5 %) e infine NCOA4 (2,0 %). La mediana del numero di precedenti terapie sistemiche è stata 2 (intervallo 1–15) e il 43,3 % (n = 107/247) ha ricevuto 3 o più precedenti regimi sistemiche; trattamenti precedenti includevano terapia anti PD1/PD-L1 (58,3 %), inibitori multi-kinasi (*multi-kinase inhibitor*, MKI) (31,6 %) e taxani (34,8 %); il 41,3 % aveva ricevuto altre terapie sistemiche. I risultati di efficacia per il precedente trattamento del NSCLC per i pazienti RET fusione positivi sono riassunti nella tabella 6.

Tabella 6 LIBRETTO-001: Risposta obiettiva e durata della risposta

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	247
Risposta obiettiva (RC + RP)	
%(IC 95 %)	61,5 (55,2; 67,6)
Risposta completa n (%)	20 (8,1)
Risposta parziale n (%)	132 (53,4)
Durata della risposta (mesi)*	
Mediana (IC 95 %)	31,6 (20,4; 42,3)
Tasso (%) di pazienti con durata della risposta	
≥ 6 mesi (IC 95%)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 mesi (IC 95%)	73,0 (65,0; 79,5)

IC = intervallo di confidenza, RC = risposta completa, RP = risposta parziale

*La durata mediana del follow-up è stata 39,52 mesi (25°, 75° percentile: 24,6; 45,0).

Data di cut-off dei dati: 13 gennaio 2023.

Risposta del SNC nel NSCLC RET fusione-positivo

Nello studio LIBRETTO-431 l'ORR del SNC valutato mediante BICR è stato dell'82,4 % (14/17 IC 95 %: 56,6; 96,2) nei 17 pazienti con metastasi cerebrali misurabili al basale trattati con selpercatinib, rispetto al 58,3 % (7/12 IC 95 %: da 27,7 a 84,4) nei 12 pazienti nel braccio di controllo della popolazione ITT-Pembrolizumab. La RC è stata osservata in 6/17 (35,3 %) dei pazienti nel braccio selpercatinib rispetto a 2/12 (16,7 %) pazienti nel braccio di controllo. Con un tempo di follow-up mediano per DOR di 9,92 mesi (IC 95 %: 7,66; 18,10) nel braccio selpercatinib e di 12,68 mesi (IC 95 %: 2,79; NS) nel braccio di controllo, la DOR mediana non è stata raggiunta per selpercatinib (IC 95%: 7,62; NS) rispetto a 13,4 mesi (IC 95 %: 3,45; NS) del controllo. In 192 pazienti con scansioni intracraniche disponibili al basale, l'hazard ratio causa-specifica per il tempo alla progressione del SNC, come valutato mediante BICR, è stato di 0,28; IC 95 %: 0,12; 0,68 (HR di 0,17; IC 95 %: 0,04; 0,69 per 150 pazienti senza metastasi intracraniche basali e HR di 0,61; IC 95 %: 0,19; 1,92 per 42 pazienti con metastasi intracraniche al basale). 8 pazienti (6,7 %) nel braccio selpercatinib hanno avuto un primo evento di progressione del SNC rispetto a 13 pazienti (18,1 %) nel braccio di controllo.

Nello studio LIBRETTO-001 l'ORR nel SNC valutata dall'IRC è stata 84,6 % (22/26; IC 95 %: 65,1; 95,6) nei 26 pazienti con malattia misurabile. L'RC è stata osservata in 7 pazienti (26,9%) e l'RP in 15 pazienti (57,5 %). La DOR mediana del SNC è stata 9,36 mesi (IC 95 %: 7,4; 15,3).

Cancro della tiroide RET fusione positivo naïve al trattamento sistemico

Dei pazienti con cancro della tiroide RET fusione positivo naïve alla terapia sistemica diversa dallo iodio radioattivo e arruolati nello studio LIBRETTO-001, 24 pazienti hanno avuto l'opportunità di essere seguiti per almeno 6 mesi e sono stati considerati eleggibili per la valutazione dell'efficacia. L'età mediana era di 60,5 anni (intervallo (*range*) da 20 a 84 anni). Il 58,3 % dei pazienti era di sesso maschile. Il 75 % dei pazienti erano bianchi. L'ECOG performance status è stato riportato come 0-1 (95,8 %) o 2 (4,2 %). Il 100 % dei pazienti aveva una storia di malattia metastatica. 22 dei 24 pazienti (91,7 %) hanno ricevuto iodio radioattivo prima dell'arruolamento e quindi sono stati considerati refrattari allo iodio radioattivo. Le diverse istologie rappresentate nei 24 pazienti

includevano: papillare (n = 23) e scarsamente differenziato (n = 1). Il partner di fusione più comune è stato CCDC6 (62,5 %) seguito da NCOA4 (29,2 %). I risultati di efficacia per i pazienti con cancro della tiroide *RET* fusione positivo naïve al trattamento sistemico, sono riassunti nella Tabella 7.

Tabella 7 LIBRETTO-001: Risposta obiettiva e durata della risposta

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	24
Risposta obiettiva (RC + RP)	
% (95 % IC)	95,8 (78,9; 99,9)
Risposta completa n (%)	5 (20,8)
Risposta parziale n (%)	18 (75,0)
Durata della risposta (mesi)*	
Mediana (95 % IC)	NS (42,8; NS)
Tasso (%) di pazienti con durata della risposta	
≥ 12 mesi (IC 95 %)	100,0 (100,0; 100,0)
≥ 24 mesi (IC 95 %)	94,4 (66,6; 99,2)
≥ 36 mesi (95% IC)	88,9 (62,4; 97,1)

IC = intervallo di confidenza, RC = risposta completa, NS = non stimabile

RP = risposta parziale

*La durata mediana del follow-up è stata 54,80 mesi (25°, 75° percentile: 32,3; 62,5)

Data di cut-off dei dati: 14 febbraio 2025

Cancro della tiroide *RET* fusione-positivo pretrattato

Dei pazienti con cancro della tiroide *RET* fusione-positivo precedentemente trattati con terapia sistemica diversa dallo iodio radioattivo e che sono stati arruolati nello studio LIBRETTO-001, 41 pazienti hanno avuto la possibilità di essere seguiti per almeno 6 mesi e sono stati considerati eleggibili per la valutazione dell'efficacia. L'età mediana è stata di 58 anni (intervallo tra 25 e 88 anni), il 43,9 % dei pazienti era di sesso maschile, il 58,5 % bianchi, mentre il 29,3 % asiatici, il 7,3 % neri. L'ECOG performance status era 0-1 (92,7 %) o 2 (7,3 %). Il 100 % dei pazienti aveva malattia metastatica. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 3 terapie sistemiche precedenti (intervallo: 1-7). Le terapie precedenti più comuni includevano iodio radioattivo (73,2 %), MKI (85,4 %). Il 9,8 % aveva ricevuto altre terapie sistemiche. Le diverse istologie rappresentate tra i 41 pazienti includevano: papillare (n = 31), scarsamente differenziato (n = 5), anaplastico (n = 4) e a cellule di Hurtle (n = 1). Il partner di fusione più comune è stato CCDC6 (61,0 %) seguito da NCOA4 (19,5 %).

I risultati di efficacia nel cancro della tiroide precedentemente trattato *RET* fusione-positivo sono riassunti nella tabella 8.

Tabella 8 LIBRETTO-001 Risposta obiettiva e durata della risposta

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	41
Risposta obiettiva (RC + RP)	
% (IC 95 %)	85,4 (70,8; 94,4)
Risposta completa n (%)	5 (12,2)
Risposta parziale n (%)	30 (73,2)

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	41
Durata della risposta (mesi)*	
Mediana (IC 95%)	26,7 (12,1; NS)
Percentuale (%) di pazienti con durata della risposta	
≥ 12 mesi (IC 95 %)	71,7 (52,4; 84,2)
≥ 24 mesi (IC 95 %)	50,7 (30,4; 67,8)

IC = intervallo di confidenza, RC = risposta completa, NS = non stimabile, RP = risposta parziale

*La mediana della durata del follow up è stata 33,87 mesi (25°, 75° percentile: 12,9; 44,8)

Data di cut-off dei dati: 13 gennaio 2023.

Cancro midollare della tiroide (MTC) con mutazione di RET naïve al trattamento con vandetanib e cabozantinib

LIBRETTO-531

L'efficacia di Retsevmo nel MTC con mutazione di RET, è stata confermata nello studio LIBRETTO-531, uno studio comparativo multicentrico di fase 3, randomizzato, in aperto, che ha confrontato selpercatinib con cabozantinib o vandetanib a scelta del medico, in pazienti con MTC in progressione, avanzato, naïve agli inibitori delle chinasi e con mutazione di *RET*. Erano idonei i pazienti adulti o adolescenti con MTC istologicamente confermato, non resecabile, localmente avanzato o metastatico senza precedente trattamento con un inibitore delle chinasi. I pazienti hanno ricevuto 160 mg di selpercatinib due volte al giorno (dose iniziale) o in base alla scelta del medico cabozantinib (140 mg una volta al giorno) o vandetanib (300 mg una volta al giorno). I pazienti sono stati stratificati in base alla mutazione di *RET* (M918T vs. altro) e al trattamento scelto, se randomizzati al braccio di controllo (cabozantinib vs vandetanib). L'outcome primario di efficacia era la PFS secondo RECIST 1.1 valutata dal BICR. I principali risultati secondari di efficacia includevano la sopravvivenza libera da fallimento del trattamento (*treatment failure-free survival*, TFFS) e la tollerabilità comparativa, mentre altri esiti secondari di efficacia includevano OS e ORR/DOR valutati dal BICR.

Dei 291 pazienti arruolati e randomizzati nello studio LIBRETTO-531 della popolazione ITT, 193 sono stati randomizzati al braccio selpercatinib e 98 sono stati randomizzati al braccio di controllo. Dei 98 pazienti randomizzati al braccio di controllo, 73 sono stati stratificati a cabozantinib e 25 sono stati stratificati a vandetanib. L'età mediana dei pazienti nella popolazione ITT era di 55 anni (intervallo: da 12 a 84 anni). Il 37,1 % dei pazienti era di sesso femminile. Il 69,4 % dei pazienti erano bianchi, il 27,7 % erano asiatici, il 2,9 % erano neri. La maggior parte dei pazienti (77 %) presentava una malattia metastatica al momento dell'arruolamento. L'ECOG performance status è stato riportato come 0-1 (98,3 %) o 2 (1 %). La mutazione più comune è stata l'M918T (62,5 %). Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di miglioramento della PFS nella popolazione ITT. I risultati di efficacia per la popolazione ITT sono riassunti nella Tabella 9 e nella Figura 2.

Tabella 9 LIBRETTO-531: riassunto dei dati di efficacia (valutazione BICR, popolazione ITT)

	Selpercatinib	Controllo (cabozantinib o vandetanib)
Sopravvivenza libera da progressione	N = 193	N = 98
Mediana [mesi] (IC 95 %)	NS (NS; NS)	16,76 (12,22; 25,10)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,280 (0,165; 0,475)	
Stratified log rank p-value	<0.0001	
Tasso di PFS a 30 mesi (%) (IC 95 %)	76,4 (66,5; 83,8)	24,8 (6,9; 48,3)
Sopravvivenza libera da fallimento del trattamento*	N = 193	N=98
Mediana [mesi] (IC 95 %)	NS (NS; NS)	13,93 (11,27; 25,10)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,254 (0,153; 0,423)	

Stratified log rank p-value	< 0.0001	
Tasso di PFS a 30 mesi (%) (IC 95 %)	75,8 (65,9; 83,2)	25,3 (7,2; 48,8)
Risposta obiettiva (RC + RP)		
%(IC 95%)	69,4 (62,4; 75,8)	38,8 (29,1; 49,2)
Risposta completa n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Risposta parziale n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Durata della risposta[#]		
Mediana (mesi) (IC 95 %)	NS (NS; NS)	16,56 (10,41; NS)
Tasso (%) di pazienti con durata della risposta		
≥ 24 mesi (IC 95 %)	79,1 (66,9; 87,2)	NS (NS; NS)

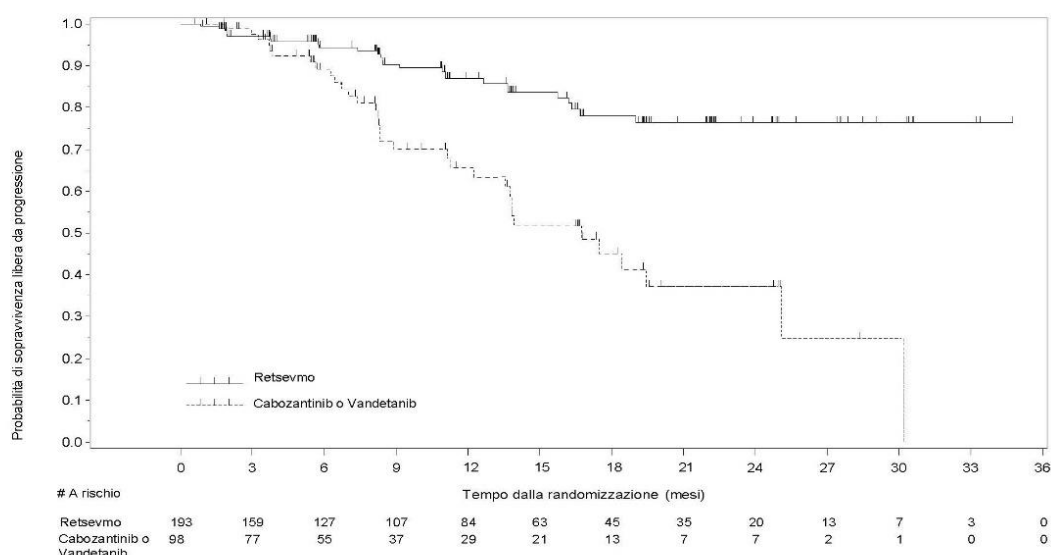
IC = intervallo di confidenza, RC = risposta completa, NS = non stimabile, RP = risposta parziale

*La sopravvivenza libera da fallimento del trattamento è definita come il tempo che intercorre tra la randomizzazione e il primo verificarsi di: progressione radiografica documentata della malattia secondo RECIST 1.1, o tossicità inaccettabile che porta all'interruzione del trattamento come valutato dallo sperimentatore, o morte per qualsiasi causa.

[#]Durata mediana del follow-up è stata di 11,14 mesi (25° e 75° percentile: 5,62; 16,62) nel braccio selpercatinib e di 12,81 mesi (25° e 75° percentile: 6,34; 15,51) nel braccio di controllo.

Data di cut-off dei dati: 22 maggio 2023

Figura 2. LIBRETTO-531: Diagramma di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (valutazione BICR, popolazione ITT)



Data di cut-off dei dati: 22 maggio 2023

Al momento dell'analisi primaria della PFS, sono stati osservati 18 eventi di OS nei due bracci. Nella popolazione ITT, l'OS HR era 0,374 ([IC 95 %: 0,147; 0,949]). Il tasso di censura è stato del 95,9 % nel braccio selpercatinib e dell'89,8 % nel braccio di controllo.

La tollerabilità è stata valutata in 242 pazienti (braccio selpercatinib, N=161; braccio di controllo, N=81). Il braccio selpercatinib ha mostrato in maniera statisticamente significativa, una percentuale più bassa di tempo in trattamento, nel quale i pazienti hanno riportato "fastidio elevato per effetto avverso" (8 %) rispetto al braccio di controllo (24 %) (IC 95 %: -23 % -10 %, p< 0,0001) come valutato dall'item GP5 della Functional Assessment of Cancer Therapy, risposta 3 "Abbastanza" o 4 "Molto".

In una successiva analisi della OS, al data lock dell'11 marzo 2024, sono stati osservati 26 eventi nei due bracci e l'HR è stato di 0,275 (IC 95 %: 0,124; 0,608). L'HR della PFS per questa analisi è stato di 0,202 (IC 95 %: 0,128, 0,320) e l'ORR per selpercatinib è stato dell'82,4 % rispetto al 43,9 % per il

braccio di controllo.

LIBRETTO-001

Tra i 324 pazienti con MTC con mutazione di *RET* arruolati nello studio LIBRETTO-001, 143 erano *naïve* al trattamento con cabozantinib e vandetanib. Di questi, 116 erano *naïve* ad altre terapie sistemiche e 27 avevano ricevuto in precedenza altre terapie sistemiche. Tra i pazienti *naïve* a cabozantinib e vandetanib, l'età mediana era 57 anni (intervallo (*range*) tra 15 e 87 anni). 2 pazienti (1,4 %) erano di età < 18 anni. Il 58,0 % dei pazienti erano di sesso maschile. La categorizzazione dei pazienti è stata: 86,7 % bianchi, il 5,6 % asiatici e l'1,4 % neri. Al momento dell'arruolamento, la maggior parte dei pazienti (97,9 %) presentava malattia metastatica. L'ECOG performance status è stato riportato come 0-1 (95,9 %) o 2 (4,2 %). La mutazione più comune era M918T (60,1 %), seguita dalle mutazioni di cisteina extracellulare (23,8 %). I risultati di efficacia per il trattamento di pazienti con MTC con mutazione di *RET naïve* al trattamento con cabozantinib e vandetanib, sono riassunti nella tabella 10.

Tabella 10 LIBRETTO-001 Risposta obiettiva e durata della risposta

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	143
Risposta obiettiva (RC + RP)	
% (IC 95 %)	82,5 (75,3; 88,4)
Risposta completa n (%)	34 (23,8)
Risposta parziale n (%)	84 (58,7)
Durata della risposta (mesi)*	
Mediana (IC 95 %)	NS (51,3; NS)
Tasso (%) di durata della risposta	
≥ 12 mesi (IC 95 %)	91,4 (84,6; 95,3)
≥ 24 mesi (IC 95 %)	84,1 (75,9; 89,7)

IC = intervallo di confidenza, RC = risposta completa, NS = non stimabile, RP = risposta parziale

*La durata mediana del follow up è stata di 39,4 mesi (25°, 75° percentile: 32,3; 45,4).

Data di cut-off dei dati: 13 gennaio 2023

Cancro midollare della tiroide con mutazione di RET- pretrattato

Tra i pazienti con MTC con mutazione di *RET* arruolati nello studio LIBRETTO-001, 152 erano stati precedentemente trattati con cabozantinib e/o vandetanib e considerati eleggibili per la valutazione di efficacia. L'età mediana era di 58 anni (intervallo (*range*) tra 17 e 90 anni); 1 paziente (0,7 %) aveva un'età < 18 anni. Il 63,8 % dei pazienti era di sesso maschile. La categorizzazione dei pazienti è stata: 90,1 % bianchi, mentre l'1,3 % asiatici e l'1,3 % neri. L'ECOG performance status è stato riportato come 0-1 (92,7 %) o 2 (7,2 %). Il 98,0 % dei pazienti aveva patologia metastatica. La mutazione più comune era M918T (65,1 %), seguita da mutazioni della cisteina extracellulare (15,8 %), il 100 % (n = 152) dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia sistemica con una mediana di 2 precedenti regimi sistemici e il 27,6% (n = 42) aveva ricevuto 3 o più regimi sistemici. I risultati di efficacia nel MTC con mutazione di *RET* precedentemente trattato sono riassunti nella tabella 11.

Tabella 11 LIBRETTO-001 Risposta obiettiva e durata della risposta

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	152
Risposta obiettiva (RC + RP)	
% (IC 95 %)	77,6 (70,2; 84,0)
Risposta completa n (%)	19 (12,5)
Risposta parziale n (%)	99 (65,1)

Durata della risposta (mesi)*	
Mediana (IC 95 %)	45,3 (33,6; NS)
Tasso (%) di durata della risposta	
≥ 12 mesi (IC 95 %)	83,0 (74,6; 88,8)
≥ 24 mesi (IC 95 %)	66,4 (56,3; 74,7)

IC = intervallo di confidenza, RC = risposta completa, NS = non stimabile, RP = risposta parziale

*La durata mediana del follow up è stata 38,3 mesi (25°, 75° percentile:23,0; 46,1).

Data di cut-off dei dati: 13 gennaio 2023

Altri tumori solidi RET fusione-positivi

L'efficacia è stata valutata in 75 pazienti con tumori *RET* fusione-positivi diversi dal NSCLC e dal cancro della tiroide con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento sistemico o che non avevano opzioni terapeutiche alternative soddisfacenti. L'età mediana era di 59 anni (intervallo (*range*) da 21 a 92); il 50,7% erano donne; il 60,0% erano bianchi, il 34,7% asiatici e il 4,0% neri; l'ECOG performance status è stato di 0-1 (90,6%) o 2 (9,3%) e il 96,0% dei pazienti presentava una malattia metastatica. Sessantanove pazienti (92,0%) hanno ricevuto una precedente terapia sistemica con una mediana di 2 terapie sistemiche precedenti (intervallo (*range*) da 0 a 9) e il 36,0% ha ricevuto 3 o più terapie sistemiche precedenti. Nessun paziente era stato precedentemente trattato con un inibitore selettivo di RET. I tumori più comuni sono stati, colon (29,3%), tumore pancreatico (24,0%), salivare (6,7%), sarcoma (6,7%) e colangiocarcinoma (6,7%). I partner di fusione più comuni sono stati NCOA4 (38,7%), CCDC6 (20,0%) e KIF5B (8,0%). I risultati di efficacia per i tumori solidi *RET* fusione-positivi diversi dal NSCLC e dal cancro della tiroide sono riassunti nella Tabella 12 e nella Tabella 13.

Tabella 12 LIBRETTO-001 Risposta obiettiva e durata della risposta

	Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC
N	75
Risposta obiettiva (RC + RP)	
% (IC 95%)	46,7 (35,1; 58,6)
Risposta completa n (%)	4 (5,3)
Risposta parziale n (%)	31 (41,3)
Durata della risposta (mesi)*	
Mediana (IC 95%)	24,54 (11,2; 49,1)
Tasso (%) di durata della risposta	
≥ 6 mesi (IC 95%)	82,0 (64,2; 91,5)
≥ 12 mesi (IC 95%)	68,6 (49,3; 81,8)
≥ 24 mesi (IC 95%)	52,5 (32,6; 69,0)
≥ 36 mesi (IC 95%)	43,3 (24,0; 61,1)

*La durata mediana del follow up è stata 32,23 mesi (25°, 75° percentile:13,3; 50,8).

IC = Intervallo di confidenza, RC = risposta completa, NS = non stimabile, RP = risposta parziale

Data di cut-off dei dati: 14 febbraio 2025

Tabella 13 LIBRETTO-001 Risposta obiettiva e durata della risposta per tipo di tumore

Tipo di tumore	Pazienti (N = 75)	ORR (valutazione IRC)		DOR Intervallo (mesi)
		n (%)	95% IC	
Colorettale	22	10 (45,5)	24,4; 67,8	4,63; 36,14+
Pancreatico	18	9 (50,0)	26,0; 74,0	2,50; 52,14

Salivare	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 della pelle	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	27,14
Primario non noto	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	9,23
Mammella	2	RP, RC	15,8; 100,0	2,30+; 17,28
Xantogranuloma	2	NS, NS ^a	0,0; 84,2	NA
Carcinoide	1	RP	2,5; 100,0	49,08
Ovarico	1	RP	2,5; 100,0	28,55+
Carcinosarcoma polmonare	1	NS	0,0; 97,5	NA
Neuroendocrino rettale	1	NS	0,0; 97,5	NA
Intestino tenue	1	RC	2,5; 100,0	24,54
Neuroendocrino	1	RP	2,5; 100,0	23,13
Cancro del polmone a piccole cellule	1	MS	0,0; 97,5	NA
Giunzione gastroesofagea	1	MS	0,0; 97,5	NA
Neuroendocrino del pancreas	1	RP	2,5; 100,0	17,51+
Stomaco	1	MS	0,0; 97,5	NA

+ indica una risposta in corso.

^a Un paziente con xantogranuloma presentava una malattia che non poteva essere valutata dall'IRC a causa del fatto che la pelle era l'unico sito di malattia. Sulla base della valutazione dello sperimentatore, questo paziente ha avuto una RC.

IC = intervallo di confidenza, RC = risposta completa, DOR = durata della risposta, NA = non applicabile, NS = non stimabile, ORR = tasso di risposta obiettiva, RP = risposta parziale, MS= malattia stabile.

Data di cut-off dei dati: 14 febbraio 2025

A causa della rarità del cancro RET fusione-positivo, i pazienti sono stati studiati in più tipi di tumore con un numero limitato di pazienti in alcuni tipi di tumore, causando incertezza nella stima dell'ORR, per tipo di tumore. L'ORR nella popolazione totale può non riflettere la risposta attesa in uno specifico tipo di tumore.

Popolazione pediatrica

Al 13 gennaio 2023, 10 pazienti con cancro della tiroide *RET* fusione positivo di età compresa tra 12 e ≤ 21 anni sono stati trattati nello studio LIBRETTO-121, uno studio di fase 1/2 in corso in pazienti pediatrici con un tumore avanzato solido o primario del SNC esprimente un'alterazione attivante di RET. Di questi 10 pazienti, 8 avevano meno di 18 anni. Dei 10 pazienti, 4 erano stati precedentemente trattati solo con iodio radioattivo, 2 avevano ricevuto una precedente terapia sistemica che non includeva iodio radioattivo e 4 non erano stati precedentemente trattati con alcuna terapia sistemica. Per tutti i 10 pazienti, il tasso di risposta obiettiva secondo l'IRC, è stato del 60,0 % (IC 95 %: 26,2; 87,8). 3 pazienti avevano una risposta completa confermata, mentre 3 pazienti avevano una risposta parziale confermata.

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con selpercatinib nei pazienti di età pari o inferiore a 6 mesi con tumori solidi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con selpercatinib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per i tumori solidi recidivi/refrattari, inclusi tumori solidi RET fusione-positivi, il cancro midollare della tiroide con mutazione di RET e altri tumori con alterazione/attivazione RET (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Autorizzazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di selpercatinib sono state valutate in pazienti con tumore solido localmente avanzato o metastatico a cui è stato somministrato selpercatinib due volte al giorno alla dose di 160 mg, salvo diversamente specificato. L'AUC e C_{max} di selpercatinib allo stato stazionario sono aumentate in maniera lineare a più che proporzionale alla dose, nell'intervallo di dose compreso tra 20 mg una volta al giorno e 240 mg due volte al giorno.

Lo stato stazionario è stato raggiunto approssimativamente entro 7 giorni e il tasso di accumulo mediano dopo somministrazione di 160 mg di selpercatinib due volte al giorno è stato di 3,4 volte. La C_{max} mediana di selpercatinib allo stato stazionario [coefficiente di variazione (CV%)] è stata 2 980 (53%) ng/mL e l'AUC_{0-24h} è stata 51 600 (58%) ng*h/mL.

Gli studi *in vivo* indicano che selpercatinib è un inibitore lieve della P-gp.

Studi *in vitro* indicano che selpercatinib non inibisce o induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Studi *in vitro* indicano che selpercatinib inibisce MATE1 e BCRP, ma non inibisce OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP e MATE2-K a concentrazioni clinicamente rilevanti. Selpercatinib può aumentare la creatinina sierica diminuendo la secrezione renale tubulare della creatinina attraverso l'inibizione di MATE1.

Le forme di dosaggio di selpercatinib in capsule rigide e compresse rivestite con film sono bioequivalenti.

Assorbimento

Dopo una dose orale di 160 mg, Retsevmo è stato rapidamente assorbito con T_{max} approssimativamente di 2 ore. La media geometrica della biodisponibilità assoluta è stata del 73,2 % (intervallo: 60,2-81,5 %),

Effetto del cibo

Rispetto all'AUC e C_{max} di selpercatinib somministrato a digiuno, l'AUC di selpercatinib è aumentata del 9 % e la C_{max} ridotta del 14 % dopo somministrazione orale a pazienti sani, di una dose singola da 160 mg assunta insieme ad un pasto ricco di grassi. Questi cambiamenti non sono stati considerati clinicamente rilevanti. Pertanto selpercatinib può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione (V_{ss}/F) medio (CV %) di selpercatinib stimato dall'analisi di farmacocinetica di popolazione è di 203,1 (69 %) L a seguito di somministrazione orale di selpercatinib in pazienti adulti. Selpercatinib *in vitro* è legato per il 96 % alle proteine plasmatiche dell'uomo e il legame è indipendente dalla concentrazione. Il rapporto di concentrazione sangue-plasma è dello 0,7.

Biotrasformazione

Selpercatinib è metabolizzato prevalentemente dal CYP3A4. Dopo somministrazione orale di una dose singola di 160 mg di selpercatinib radiomarcato con [^{14}C] in soggetti sani, selpercatinib immodificato costituiva l'86 % dei componenti radioattivi misurati nel plasma.

Eliminazione

La clearance media (CV %) di selpercatinib (CL/F) è di 5,5 (45 %) L/h e l'emivita è di 26,5 ore dopo somministrazione orale di selpercatinib in pazienti adulti. Dopo somministrazione orale di una dose singola di 160 mg di selpercatinib radiomarcato con [^{14}C] in soggetti sani, il 69 % (14 % immodificata) della radioattività è stato escreto per via fecale e il 24 % (11,5 % immodificato) è stato trovato nelle urine.

Popolazioni particolari

Età, sesso e peso corporeo

L'età (intervallo tra 12 e 92 anni) o il sesso non hanno avuto un impatto significativo sulla farmacocinetica di Retsevmo. I pazienti con un peso corporeo < 50 kg devono iniziare il trattamento con Retsevmo con una dose di 120 mg due volte al giorno, mentre i pazienti di peso \geq 50 kg devono iniziare il trattamento con Retsevmo con una dose di 160 mg due volte al giorno.

Compromissione epatica

L' $AUC_{0-\infty}$ di selpercatinib è aumentata del 7 % in soggetti con classificazione Child-Pugh lieve, del 32 % in soggetti con classificazione moderata. Pertanto l'esposizione (AUC) a selpercatinib in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh classe A e B) è paragonabile all'esposizione in soggetti sani quando viene somministrata una dose di 160 mg.

L' $AUC_{0-\infty}$ di selpercatinib è aumentata del 77 % nei soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C). Esistono dati limitati sulla sicurezza di selpercatinib in pazienti con compromissione epatica severa. Per questo motivo è raccomandata la modifica della dose nei pazienti con compromissione epatica severa (paragrafo 4.2).

Compromissione renale

In uno studio di farmacologia che usava dosi singole di selpercatinib 160 mg, l'esposizione (AUC) era immodificata in soggetti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Nefropatia allo stadio terminale ($eGFR < 15$ mL/min) e pazienti dializzati non sono stati studiati.

Popolazione pediatrica

Sulla base di limitati dati di farmacocinetica, la C_{max} e l'AUC erano simili nei pazienti adolescenti, di età compresa tra 12 e 18 anni, e negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi a dosi ripetute sono stati condotti su ratti giovani e adolescenti/adulti e su maialini adolescenti/adulti, per caratterizzare la tossicità. Gli organi target della tossicità comuni a ratti e maialini sono stati il sistema ematopoietico, i tessuti linfoidi, la lingua, il pancreas, il tratto gastrointestinale, le cartilagini di crescita epifisarie e i tessuti riproduttivi maschili. In generale, le tossicità in questi organi erano reversibili, eccezioni sono state la tossicità testicolare negli animali adolescenti/adulti e giovani e i cambiamenti nelle cartilagini di accrescimento nei ratti giovani. È stata

osservata tossicità reversibile a carico delle ovaie dei soli maialini. Ad alte dosi, la tossicità gastrointestinale nei maialini ha causato morbidità alle esposizioni che erano in genere più basse rispetto alle esposizioni determinate negli uomini alla dose raccomandata. In uno studio sul maialino, le femmine hanno mostrato un incremento lieve e reversibile nel prolungamento del QTc approssimativamente del 12 % rispetto ai controlli e del 7 % rispetto ai valori pre-dose. Gli organi target della tossicità osservati solo nei ratti sono stati i denti incisivi, il fegato, la vagina, i polmoni, la ghiandola di Brunner e la mineralizzazione multi-tessuto associata con iperfosfatemia. Queste tossicità, verificatesi esclusivamente in questi organi dei ratti, sono state reversibili.

Tossicità giovanile

L'esposizione a selpercatinib di circa 0,5-2 volte superiore all'esposizione negli uomini adulti ha causato mortalità nei ratti di età inferiore ai 21 giorni. Un'esposizione equiparabile è stata tollerata nei ratti di età pari o superiore a 21 giorni.

Ratti giovani e adolescenti/adulti e maialini adolescenti/adulti con cartilagini di accrescimento aperte ai quali è stato somministrato selpercatinib hanno mostrato cambiamenti microscopici di ipertrofia, iperplasia e displasia della cartilagine di accrescimento (fisi). Nei ratti giovani, la displasia delle cartilagini di accrescimento è stata irreversibile e associata a diminuzione della lunghezza del femore e a riduzione della densità minerale ossea. Sono stati osservati cambiamenti scheletrici a livelli di esposizione equivalenti a quelli visti nei pazienti adulti che assumevano la dose raccomandata di 160 mg due volte al giorno.

Ratti maschi giovani ai quali è stato somministrato selpercatinib e ai quali è stato permesso di raggiungere l'età riproduttiva dopo la cessazione della somministrazione, hanno mostrato diminuzione della performance riproduttiva quando si sono accoppiati con ratti femmine non trattate. Sono stati osservati diminuzione degli indici di fertilità e di accoppiamento, aumento delle perdite pre e post impianto e diminuzione del numero di embrioni vitali ad un'esposizione di circa 3,4 volte l'esposizione efficace negli adulti.

Genotossicità

Selpercatinib non è genotossico alle dosi terapeutiche. In un esperimento *in vivo* sui saggi del micronucleo nei ratti, selpercatinib era positivo a concentrazioni > 7 volte la C_{max} alla dose per l'uomo di 160 mg due volte al giorno. In un esperimento *in vitro* sui saggi del micronucleo nei linfociti del sangue periferico umano, è stata osservata una risposta ambigua alla concentrazione di circa 485 volte la C_{max} della dose per l'uomo.

Mutagenesi

Selpercatinib non ha causato mutazioni in un test di mutagenicità batterica.

Carcinogenesi

In uno studio a 2 anni sulla carcinogenicità di selpercatinib nei ratti, sono stati osservati tumori vaginali in alcune femmine a livelli di esposizione plasmatica simili ai livelli osservati nei pazienti adulti trattati con la dose di 160 mg due volte al giorno. Non sono state osservate alterazioni pre-neoplastiche nel tratto riproduttivo di femmine di ratto. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Selpercatinib non è risultato cancerogeno nei ratti maschi in questo studio.

Selpercatinib non è risultato cancerogeno nei topi maschi e femmine in uno studio a 6 mesi.

Embriotossicità/teratogenicità

Sulla base di dati provenienti da studi sulla riproduzione animale e del meccanismo d'azione, selpercatinib può causare danni fetali quando somministrato a donne in gravidanza. La somministrazione di selpercatinib in ratte gravide durante l'organogenesi con esposizioni materne che

erano approssimativamente uguali a quelle osservate alla dose umana raccomandata di 160 mg due volte al giorno hanno dato risultati di embrioletalità e malformazioni.

Tossicità riproduttiva

Risultati di studi condotti sui ratti e maialini suggeriscono che selpercatinib potrebbe compromettere la fertilità negli uomini e nelle donne.

In uno studio di fertilità sui ratti maschi, a livelli di esposizione subclinici basati sull'AUC (0,2 volte l'esposizione clinica alla dose raccomandata per l'uomo), sono stati osservati impoverimento delle cellule germinali e ritenzione degli spermatozoi dose-dipendente. Questi effetti sono stati associati a riduzione del peso degli organi, riduzione della motilità spermatica e aumento del numero di spermatozoi anormali a livelli di esposizione basata sull'AUC di circa due volte l'esposizione clinica alla dose raccomandata per l'uomo. Osservazioni al microscopio nello studio di fertilità sui ratti maschi erano coerenti con gli effetti negli studi a dosi ripetute in ratti e maialini, nei quali degenerazione testicolare dose-dipendente non reversibile è stata associata a riduzione degli spermatozoi luminari nell'epididimo, a seguito di esposizione a livelli subclinici basati sull'AUC (da 0,1 a 0,4 volte l'esposizione clinica alla dose raccomandata per l'uomo).

In uno studio su ratti femmine su fertilità e stadio embrionale precoce, sono stati osservati una riduzione del numero dei cicli estruali così come embrio-letalità a livelli di esposizione basati sull'AUC approssimativamente uguali all'esposizione clinica alla dose raccomandata per l'uomo. Negli studi a dose ripetute nei ratti sono stati osservati mucificazione vaginale reversibile con corneificazione delle singole cellule e cicli estruali alterati a livelli clinicamente rilevanti di esposizione basati sull'AUC. Nei maialini sono stati osservati diminuzione del corpo luteo e/o cisti del corpo luteo a livelli di esposizione subclinica basata su AUC (da 0,07 a 0,3 volte l'esposizione clinica alla dose raccomandata per l'uomo).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Mannitolo
Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa
Sodio stearil fumarato

Rivestimento con film

Retsevmo 40 mg compresse rivestite con film

Alcool polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Ossido di ferro nero (E172)

Retsevmo 80 mg compresse rivestite con film

Alcool polivinilico
Biossido di titanio (E171)
Macrogol
Talco
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

Retsevmo 120 mg compresse rivestite con film

Alcool polivinilico

Biossido di titanio (E171)

Macrogol

Talco

Ossido di ferro nero (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

Retsevmo 160 mg compresse rivestite con film

Alcool polivinilico

Biossido di titanio (E171)

Macrogol

Talco

Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in foglio di alluminio formabile a freddo (CFAF) sigillati con un foglio di alluminio di copertura.

Ogni confezione contiene 30, 56 o 60 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528BJ Utrecht

Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 febbraio 2021

Data del rinnovo più recente: 13 gennaio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
 POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
 ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
 CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14 *bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di selpercatinib nel trattamento di pazienti con cancro della tiroide <i>RET</i> fusione positivo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati finali dello studio LIBRETTO-121.	30 giugno 2025

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**FLACONE DI PLASTICA SCATOLA PER CAPSULE RIGIDE DA 40 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Retsevmo 40 mg capsule rigide
selpercatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna capsula rigida contiene 40 mg di selpercatinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire adeguatamente il contenuto non utilizzato.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Paesi Bassi.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/20/1527/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Retsevmo 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE DI PLASTICA - ETICHETTA PER CAPSULE RIGIDE DA 40 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Retsevmo 40 mg capsule rigide
selpercatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna capsula rigida contiene 40 mg di selpercatinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non usare se il sigillo interno è rotto.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Smaltire adeguatamente il contenuto non utilizzato.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Logo Lilly

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/20/1527/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE BLISTER – ASTUCCI PER CAPSULE RIGIDE DA 40 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Retsevmo 40 mg capsule rigide
selpercatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula rigida contiene 40 mg di selpercatinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 capsule rigide
42 capsule rigide
56 capsule rigide
168 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire adeguatamente il contenuto non utilizzato.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Paesi Bassi.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/20/1527/004 (14 capsule rigide)
EU/1/20/1527/005 (42 capsule rigide)
EU/1/20/1527/006 (56 capsule rigide)
EU/1/20/1527/007 (168 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Retsevmo 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

CONFEZIONE BLISTER – CARTONCINO PER BLISTER PER CAPSULE RIGIDE DA 40 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Retsevmo 40 mg capsule rigide
selpercatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

mattina

sera

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

**CONFEZIONE BLISTER - BLISTER DA USARE ALL'INTERNO DEL CARTONCINO PER
BLISTER PER CAPSULE RIGIDE DA 40 MG**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Retsevmo 40 mg
selpercatinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**FLACONE DI PLASTICA - SCATOLA PER CAPSULE RIGIDE DA 80 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Retsevmo 80 mg capsule rigide
selpercatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna capsula rigida contiene 80 mg di selpercatinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide
120 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Smaltire adeguatamente il contenuto non utilizzato.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Paesi Bassi.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/20/1527/002 (60 capsule rigide)

EU/1/20/1527/003 (120 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE DI PLASTICA - ETICHETTA CAPSULE RIGIDE DA 80 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Retsevmo 80 mg capsule rigide
selpercatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna capsula rigida contiene 80 mg di selpercatinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide
120 capsule rigide

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non usare se il sigillo interno è rotto.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire adeguatamente il contenuto non utilizzato.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo Lilly

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1527/002 (60 capsule rigide)

EU/1/20/1527/003 (120 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE BLISTER – ASTUCCI PER CAPSULE RIGIDE DA 80 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Retsevmo 80 mg capsule rigide
selpercatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula rigida contiene 80 mg di selpercatinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 capsule rigide
28 capsule rigide
56 capsule rigide
112 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Smaltire adeguatamente il contenuto non utilizzato.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Paesi Bassi.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/20/1527/008 (14 capsule rigide)
EU/1/20/1527/009 (28 capsule rigide)
EU/1/20/1527/010 (56 capsule rigide)
EU/1/20/1527/011 (112 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

CONFEZIONE BLISTER – CARTONCINO PER BLISTER PER CAPSULE RIGIDE DA 80 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Retsevmo 80 mg capsule rigide
selpercatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

mattina

sera

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

**CONFEZIONE BLISTER - BLISTER DA USARE ALL'INTERNO DEL CARTONCINO PER
BLISTER PER CAPSULE RIGIDE DA 80 MG**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Retsevmo 80 mg
selpercatinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCI PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 40 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Retsevmo 40 mg compresse rivestite con film
selpercatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita contiene 40 mg di selpercatinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire adeguatamente il contenuto non utilizzato.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Paesi Bassi.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/20/1527/012 (30 compresse rivestite con film)

EU/1/20/1527/013 (56 compresse rivestite con film)

EU/1/20/1527/014 (60 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Retsevmo 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 40 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Retsevmo 40 mg compresse
selpercatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCI PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 80 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Retsevmo 80 mg compresse rivestite con film
selpercatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg di selpercatinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Smaltire adeguatamente il contenuto non utilizzato.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Paesi Bassi.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/20/1527/015 (30 compresse rivestite con film)

EU/1/20/1527/016 (56 compresse rivestite con film)

EU/1/20/1527/017 (60 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 80 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Retsevmo 80 mg compresse
selpercatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCI PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 120 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Retsevmo 120 mg compresse rivestite con film
selpercatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 120 mg di selpercatinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire adeguatamente il contenuto non utilizzato.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Paesi Bassi.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1527/018 (30 compresse rivestite con film)

EU/1/20/1527/019 (56 compresse rivestite con film)

EU/1/20/1527/020 (60 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Retsevmo 120 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 120 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Retsevmo 120 mg compresse
selpercatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCI PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 160 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Retsevmo 160 mg compresse rivestite con film
selpercatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di selpercatinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Smaltire adeguatamente il contenuto non utilizzato.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Paesi Bassi.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/20/1527/021 (30 compresse rivestite con film)

EU/1/20/1527/022 (56 compresse rivestite con film)

EU/1/20/1527/023 (60 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Retsevmo 160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 160 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Retsevmo 160 mg compresse
selpercatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Retsevmo 40 mg capsule rigide **Retsevmo 80 mg capsule rigide** selpercatinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Questo foglio illustrativo è stato compilato presumendo che sarà letto dalla persona che assume il medicinale. Se somministra il medicinale a suo figlio, sostituisca "lei" con "suo figlio".

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Retsevmo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Retsevmo
3. Come prendere Retsevmo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Retsevmo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Retsevmo e a cosa serve

Retsevmo è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo selpercatinib.

È usato per trattare i seguenti tumori causati da alcuni cambiamenti anomali nel gene RET e che si sono diffusi e/o non possono essere rimossi chirurgicamente:

- un tipo di tumore del polmone, detto tumore del polmone non a piccole cellule, negli adulti che non sono stati precedentemente trattati con un medicinale inibitore di *RET*.
- tumore della tiroide (di qualsiasi tipo) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, se il trattamento con iodio radioattivo, quando appropriato, non è stato in grado di tenere sotto controllo il tumore.
- un tipo di tumore raro della tiroide detto cancro midollare della tiroide negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.
- tumori solidi (cancro) in altre parti del corpo in adulti dopo fallimento di terapie precedenti per controllare il tumore.

Il medico effettuerà un test per verificare se il tumore presenta un'alterazione del gene RET per essere sicuri che Retsevmo vada bene per lei.

Come agisce Retsevmo

Nei pazienti in cui il tumore presenta un gene RET alterato, il cambiamento del gene porta l'organismo a produrre una proteina RET anormale che può condurre ad una crescita incontrollata delle cellule e al tumore. Retsevmo blocca l'azione della proteina RET anormale, rallentando o fermando la crescita del tumore. Questo può anche contribuire a ridurre il tumore.

Si rivolga al medico se ha domande relative al funzionamento di Retsevmo o sui motivi per cui questo medicinale le è stato prescritto.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Retsevmo

Non prenda Retsevmo

- se è allergico a selpercatinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Retsevmo:

- se ha problemi polmonari o respiratori diversi dal cancro ai polmoni
- se ha una pressione sanguigna elevata
- se le è stato comunicato di avere un'anomalia nota come prolungamento dell'intervallo QT nel tracciato cardiaco di un elettrocardiogramma (ECG)
- se ha problemi con la tiroide o i livelli dell'ormone tiroideo
- Retsevmo può avere effetti sulla fertilità di donne e uomini, questo può influenzare la sua capacità di avere bambini. Parli con il medico se ciò rappresenta un problema
- se ha una storia recente di sanguinamento significativo.

Retsevmo può causare reazioni di ipersensibilità come febbre, eruzione cutanea e dolore. Se manifesta una di queste reazioni, si rivolga al medico. Dopo aver verificato i sintomi, il medico può chiederle di assumere corticosteroidi fino al miglioramento dei sintomi.

Quando si assume Retsevmo può avvenire una veloce disgregazione delle cellule tumorali (sindrome da lisi tumorale, TLS). Questo può causare battito cardiaco irregolare, insufficienza renale o risultati anormali dei valori sanguigni. Parli con il medico se ha una storia di problemi renali o bassa pressione sanguigna perché questo può aumentare i rischi associati a TLS.

Retsevmo può causare crescita irregolare dell'articolazione dell'anca o danni nei pazienti pediatrici (<18 anni di età). Se avverte dolore all'anca o al ginocchio o ha una zoppia inspiegabile, ne parli con il medico.

Faccia riferimento al paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati" e si rivolga al medico se manifesta un qualsiasi sintomo.

Cosa verificherà il medico prima e durante il trattamento

- Retsevmo può causare un'infezione dei polmoni grave, pericolosa per la vita o fatale. Il medico monitorerà i sintomi prima e durante il trattamento con Retsevmo. Informi immediatamente il medico se nota qualsiasi sintomo di problemi polmonari tra cui affanno, tosse e aumento della temperatura.
- Retsevmo può avere effetti sulla pressione sanguigna. Le sarà misurata la pressione sanguigna prima e durante il trattamento con Retsevmo
- Retsevmo può influenzare il funzionamento del fegato. Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi di problemi del fegato come: ittero (colorazione gialla della pelle e degli occhi), perdita di appetito, nausea o vomito o dolore nella parte superiore destra dell'area dello stomaco
- Retsevmo può determinare anomalie dell'ECG. Sarà sottoposto a un ECG prima e durante il trattamento con Retsevmo. Informi il medico se manifesta episodi di svenimento poiché possono essere sintomi di un ECG anormale
- Retsevmo può influire sul funzionamento della tiroide. Il medico monitorerà la sua funzionalità tiroidea prima e durante il trattamento con Retsevmo.
- sarà sottoposto a regolari esami del sangue prima e durante il trattamento con Retsevmo per controllare il funzionamento del fegato e gli elettroliti (come sodio, potassio, magnesio e calcio) del sangue.
- se ha un'età inferiore a 18 anni, il medico può monitorare la sua crescita durante il trattamento. Se ha dolore all'anca, al ginocchio o altro dolore alla gamba, informi il medico.

Bambini e adolescenti

Retsevmo non deve essere utilizzato in pazienti di età inferiore a 18 anni per il tumore del polmone. Le indicazioni per il tumore della tiroide (compreso il tumore midollare della tiroide) non comprendono i pazienti di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e Retsevmo

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare informi il medico o il farmacista prima di prendere Retsevmo nel caso stia assumendo:

- medicinali che possono aumentare la concentrazione di Retsevmo nel sangue:
 - claritromicina (usata per trattare le infezioni batteriche)
 - itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo (usati per trattare le infezioni fungine)
 - atazanavir, ritonavir, cobicistat (usati per trattare le infezioni da HIV/AIDS)
- medicinali che possono ridurre l'efficacia di Retsevmo:
 - carbamazepina (usata per trattare l'epilessia, il dolore ai nervi, i disturbi bipolari)
 - rifampicina (usata per trattare la tubercolosi (TB) e alcune altre infezioni)
 - erba di San Giovanni (un prodotto a base di erbe usato per trattare la depressione lieve e l'ansia)
 - omeprazolo, lansoprazolo o altri inibitori della pompa protonica usati per trattare il bruciore di stomaco, le ulcere e il reflusso gastrico. Se sta assumendo uno qualunque di questi medicinali, deve assumere Retsevmo con un pasto completo
 - ranitidina, famotidina o altri bloccanti di H₂ usati per trattare le ulcere e il reflusso gastrico. Se sta assumendo uno qualunque di questi medicinali, lo deve prendere 2 ore dopo aver assunto Retsevmo
- medicinali le cui concentrazioni nel sangue potrebbero essere aumentate da Retsevmo:
 - repaglinide (usata per trattare il diabete di tipo 2 e controllare i livelli di zucchero nel sangue)
 - dasabuvir (usato per trattare l'epatite C)
 - selexipag (usato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare)
 - digossina (usata per trattare disturbi del cuore)
 - lovastatina e simvastatina (usati per trattare il colesterolo elevato)
 - dabigatran (usato per prevenire e trattare i coaguli di sangue)
- medicinali che possono essere meno efficaci se assunti con Retsevmo:
 - levotiroxina (usata per trattare l'ipotiroidismo)

Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non deve assumere Retsevmo durante la gravidanza poiché l'effetto di Retsevmo sul nascituro non è noto.

Allattamento

Non deve allattare durante il trattamento con Retsevmo poiché Retsevmo può essere pericoloso per un bambino allattato al seno. Non è noto se Retsevmo passi nel latte materno. Non deve allattare al seno per almeno una settimana dopo l'ultima dose di Retsevmo.

Contraccezione

Si raccomanda alle donne di non iniziare una gravidanza e agli uomini di non avere rapporti sessuali ai fini della procreazione durante il trattamento con Retsevmo, perché questo medicinale può provocare danni al bambino. Se è possibile che la persona che assume questo medicinale possa iniziare una

gravidanza o procreare, deve usare una misura contraccettiva efficace durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di Retsevmo.

Fertilità

Retsevmo può influire sulla sua capacità di avere figli. Parli con il medico per avere consigli sulla preservazione della fertilità prima del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Presti particolare attenzione quando guida e usa macchinari poiché può avvertire stanchezza o capogiri mentre assume Retsevmo.

3. Come prendere Retsevmo

Prenda sempre questo medicinale alla dose che le è stata prescritta, seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto prenderne

Il medico le prescriverà la dose corretta per lei. La dose massima raccomandata è la seguente:

- peso corporeo inferiore a 50 kg: 120 mg due volte al giorno
- peso corporeo pari o superiore a 50 kg: 160 mg due volte al giorno.

Retsevmo deve essere assunto due volte al giorno all'incirca alla stessa ora ogni giorno, preferibilmente al mattino e alla sera.

Se manifesta alcuni effetti indesiderati mentre sta assumendo Retsevmo, il medico potrebbe diminuire la dose o interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento.

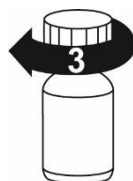
Può assumere le capsule con o senza cibo. Deglutisca la capsula intera con un bicchiere di acqua. Non mastichi, rompa o divida la capsula prima di deglutirla.

Retsevmo è disponibile in confezioni blister e in flaconi. Il flacone è protetto da un tappo a vite in plastica:

Per aprire il flacone, spinga in basso il tappo a vite in plastica mentre lo gira in senso antiorario come mostrato nella figura.



Per chiudere il flacone, giri il tappo con forza in senso orario.



Se prende più Retsevmo di quanto deve

Se prende troppe capsule o se qualcun altro prende il suo medicinale, contatti il medico o l'ospedale per assistenza. Potrebbe essere necessario un trattamento medico.

Se dimentica di prendere una dose di Retsevmo

Se vomita dopo aver preso la dose o dimentica una dose, prenda la dose successiva al solito orario. Non prenda una doppia dose per compensare la dimenticanza della dose o la dose vomitata.

Se interrompe il trattamento con Retsevmo

Non interrompa l'assunzione di Retsevmo a meno che non glielo indichi il medico.

Se ha qualsiasi altro dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- problemi polmonari o respiratori diversi dal cancro ai polmoni con sintomi come affanno, tosse e aumento della temperatura (che possono interessare più di 1 persona su 10)
- problemi al fegato (che possono riguardare più di 1 persona su 10 e che possono essere associati ad anomalie negli esami del sangue del fegato, come l'aumento degli enzimi del fegato) tra cui: colorazione gialla della pelle e degli occhi (ittero), urine scure, perdita di appetito, nausea o vomito o dolore nella parte superiore destra della zona dello stomaco
- reazione allergica caratterizzata tipicamente da febbre e dolore muscolare e delle giunture, seguita da eruzione cutanea (che può interessare fino a 1 persona su 10)
- aumento della pressione sanguigna (che può interessare più di 1 persona su 10)
- sanguinamento con sintomi come sangue mentre si tossisce.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- bassi livelli di calcio nel sangue
- riduzione del numero di globuli bianchi nel sangue (per es. linfociti, neutrofili, ecc.)
- bassi livelli di albumina nel sangue
- ritenzione di fluidi che può causare gonfiore alle mani o alle caviglie (edema)
- diarrea
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue, che può essere indicativa di un funzionamento non corretto dei reni (disturbi renali)
- debolezza o stanchezza
- bocca secca
- bassi livelli di sodio nel sangue
- riduzione del numero di piastrine che può causare sanguinamento e/o lividi
- eruzione cutanea
- dolore alla pancia
- stitichezza
- bassi livelli di emoglobina che possono causare anemia
- bassi livelli di magnesio nel sangue
- nausea (sensazione di malessere)
- mal di testa
- vomito
- sintomi di sanguinamento
- impotenza
- diminuzione dell'appetito
- ECG anormale
- bassi livelli di potassio nel sangue
- capogiro
- infezione del tratto urinario
- febbre o aumento della temperatura

- infiammazione della mucosa della bocca
- ridotta attività della tiroide

Comuni (possono interessare più di 1 persona su 100)

- Il fluido linfatico può accumularsi nel rivestimento dei polmoni o nella cavità dello stomaco e questo può causare problemi respiratori o ingrossamento dello stomaco.
- Crescita irregolare dell'articolazione dell'anca o danni che causano dolore o zoppia in pazienti di età < ai 18 anni.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Retsevm

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone o sul cartoncino del blister e sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

Non usi questo medicinale se nota che il sigillo interno è rotto o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Retsevm

Il principio attivo è selpercatinib. Ciascuna capsula rigida contiene 40 o 80 mg di selpercatinib.

Gli altri componenti sono:

- contenuto della capsula: silice colloidale anidra, cellulosa microcristallina
- involucro della capsula da 40 mg: gelatina, titanio diossido (E171) e ossido di ferro (E172)
- involucro della capsula da 80 mg: gelatina, biossido di titanio (E171) e blu brillante FCF (E133)
- inchiostro nero: gommalacca, etanolo (96 per cento), alcol isopropilico, butanolo, glicole propilenico, acqua purificata, soluzione di ammoniaca (concentrata), potassio idrossido, ossido di ferro nero.

Descrizione dell'aspetto di Retsevm e contenuto della confezione

Retsevm 40 mg è fornito in capsule rigide di gelatina, di colore grigio opaco, con impresso "Lilly", "3977" e "40 mg" in nero.

Retsevm 80 mg è fornito in capsule rigide di gelatina, di colore blu opaco, con impresso "Lilly", "2980" e "80 mg" in nero.

Retsevm è disponibile in un flacone bianco opaco con un tappo a vite di plastica, contenente 60 capsule rigide da 40 mg e 60 o 120 capsule rigide da 80 mg. Ciascuna scatola contiene un flacone.

Retsevmo è disponibile in confezioni blister da 14, 42, 56 o 168 capsule rigide da 40 mg e 14, 28, 56 o 112 capsule rigide da 80 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Paesi Bassi.

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Retsevmo 40 mg compresse rivestite con film
Retsevmo 80 mg compresse rivestite con film
Retsevmo 120 mg compresse rivestite con film
Retsevmo 160 mg compresse rivestite con film
selpercatinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Questo foglio illustrativo è stato compilato presumendo che sarà letto dalla persona che assume il medicinale. Se somministra il medicinale a suo figlio, sostituisca "lei" con "suo figlio".

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Retsevmo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Retsevmo
3. Come prendere Retsevmo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Retsevmo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Retsevmo e a cosa serve

Retsevmo è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo selpercatinib.

È usato per trattare i seguenti tumori causati da alcuni cambiamenti anomali nel gene RET e che si sono diffusi e/o non possono essere rimossi chirurgicamente:

- un tipo di tumore del polmone, detto tumore del polmone non a piccole cellule, negli adulti che non sono stati precedentemente trattati con un medicinale inibitore di *RET*.
- tumore della tiroide (di qualsiasi tipo) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, se il trattamento con iodio radioattivo, quando appropriato, non è stato in grado di tenere sotto controllo il tumore.
- un tipo di tumore raro della tiroide detto cancro midollare della tiroide negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.
- tumori solidi (cancro) in altre parti del corpo in adulti dopo fallimento di terapie precedenti per controllare il tumore.

Il medico effettuerà un test per verificare se il tumore presenta un'alterazione del gene RET per essere sicuri che Retsevmo vada bene per lei.

Come agisce Retsevmo

Nei pazienti in cui il tumore presenta un gene RET alterato, il cambiamento del gene porta l'organismo a produrre una proteina RET anormale che può condurre ad una crescita incontrollata

delle cellule e al tumore. Retsevmo blocca l'azione della proteina RET anormale, rallentando o fermando la crescita del tumore. Questo può anche contribuire a ridurre il tumore.

Si rivolga al medico se ha domande relative al funzionamento di Retsevmo o sui motivi per cui questo medicinale le è stato prescritto.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Retsevmo

Non prenda Retsevmo

- se è allergico a selpercatinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Retsevmo:

- se ha problemi polmonari o respiratori diversi dal cancro ai polmoni
- se ha una pressione sanguigna elevata
- se le è stato comunicato di avere un'anomalia nota come prolungamento dell'intervallo QT nel tracciato cardiaco di un elettrocardiogramma (ECG)
- se ha problemi con la tiroide o i livelli dell'ormone tiroideo
- Retsevmo può avere effetti sulla fertilità di donne e uomini, questo può influenzare la sua capacità di avere bambini. Parli con il medico se ciò rappresenta un problema
- se ha una storia recente di sanguinamento significativo.

Retsevmo può causare reazioni di ipersensibilità come febbre, eruzione cutanea e dolore. Se manifesta una di queste reazioni, si rivolga al medico. Dopo aver verificato i sintomi, il medico può chiederle di assumere corticosteroidi fino al miglioramento dei sintomi.

Quando si assume Retsevmo può avvenire una veloce disgregazione delle cellule tumorali (sindrome da lisi tumorale, TLS). Questo può causare battito cardiaco irregolare, insufficienza renale o risultati anormali dei valori sanguigni. Parli con il medico se ha una storia di problemi renali o bassa pressione sanguigna perchè questo può aumentare i rischi associati a TLS.

Retsevmo può causare crescita irregolare dell'articolazione dell'anca o danni nei pazienti pediatrici (< 18 anni di età). Se avverte dolore all'anca o al ginocchio o ha una zoppia inspiegabile, ne parli con il medico.

Faccia riferimento al paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati" e si rivolga al medico se manifesta un qualsiasi sintomo.

Cosa verificherà il medico prima e durante il trattamento

- Retsevmo può causare un'inflammatione dei polmoni grave, pericolosa per la vita o fatale. Il medico monitorerà i sintomi prima e durante il trattamento con Retsevmo. Informi immediatamente il medico se nota qualsiasi sintomo di problemi polmonari tra cui affanno, tosse e aumento della temperatura.
- Retsevmo può avere effetti sulla pressione sanguigna. Le sarà misurata la pressione sanguigna prima e durante il trattamento con Retsevmo
- Retsevmo può influenzare il funzionamento del fegato. Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi di problemi del fegato come: ittero (colorazione gialla della pelle e degli occhi), perdita di appetito, nausea o vomito o dolore nella parte superiore destra dell'area dello stomaco
- Retsevmo può determinare anomalie dell'ECG. Sarà sottoposto a un ECG prima e durante il trattamento con Retsevmo. Informi il medico se manifesta episodi di svenimento poiché possono essere sintomi di un ECG anormale
- Retsevmo può influire sul funzionamento della tiroide. Il medico monitorerà la sua funzionalità tiroidea prima e durante il trattamento con Retsevmo.

- sarà sottoposto a regolari esami del sangue prima e durante il trattamento con Retsevmo per controllare il funzionamento del fegato e gli elettroliti (come sodio, potassio, magnesio e calcio) del sangue.
- se ha un'età inferiore a 18 anni, il medico può monitorare la sua crescita durante il trattamento. Se ha dolore all'anca, al ginocchio o altro dolore alla gamba, informi il medico.

Bambini e adolescenti

Retsevmo non deve essere utilizzato in pazienti di età inferiore a 18 anni per il tumore del polmone. Le indicazioni per il tumore della tiroide (compreso il tumore midollare della tiroide) non comprendono i pazienti di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e Retsevmo

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare informi il medico o il farmacista prima di prendere Retsevmo nel caso stia assumendo:

- medicinali che possono aumentare la concentrazione di Retsevmo nel sangue:
 - o claritromicina (usata per trattare le infezioni batteriche)
 - o itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo (usati per trattare le infezioni fungine)
 - o atazanavir, ritonavir, cobicistat (usati per trattare le infezioni da HIV/AIDS)
- medicinali che possono ridurre l'efficacia di Retsevmo:
 - o carbamazepina (usata per trattare l'epilessia, il dolore ai nervi, i disturbi bipolari)
 - o rifampicina (usata per trattare la tubercolosi (TB) e alcune altre infezioni)
 - o erba di San Giovanni (un prodotto a base di erbe usato per trattare la depressione lieve e l'ansia)
 - o omeprazolo, lansoprazolo o altri inibitori della pompa protonica usati per trattare il bruciore di stomaco, le ulcere e il reflusso gastrico. Se sta assumendo uno qualunque di questi medicinali, deve assumere Retsevmo con un pasto completo
 - o ranitidina, famotidina o altri bloccanti di H2 usati per trattare le ulcere e il reflusso gastrico. Se sta assumendo uno qualunque di questi medicinali, lo deve prendere 2 ore dopo aver assunto Retsevmo
- medicinali le cui concentrazioni nel sangue potrebbero essere aumentate da Retsevmo:
 - o repaglinide (usata per trattare il diabete di tipo 2 e controllare i livelli di zucchero nel sangue)
 - o dasabuvir (usato per trattare l'epatite C)
 - o selexipag (usato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare)
 - o digossina (usata per trattare disturbi del cuore)
 - o lovastatina e simvastatina (usati per trattare il colesterolo elevato)
 - o dabigatran (usato per prevenire e trattare i coaguli di sangue)
- medicinali che possono essere meno efficaci se assunti con Retsevmo:
 - o levotiroxina (usata per trattare l'ipotiroidismo)

Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non deve assumere Retsevmo durante la gravidanza poiché l'effetto di Retsevmo sul nascituro non è noto.

Allattamento

Non deve allattare durante il trattamento con Retsevmo poiché Retsevmo può essere pericoloso per un bambino allattato al seno. Non è noto se Retsevmo passi nel latte materno. Non deve allattare al seno per almeno una settimana dopo l'ultima dose di Retsevmo.

Contraccezione

Si raccomanda alle donne di non iniziare una gravidanza e agli uomini di non avere rapporti sessuali ai fini della procreazione durante il trattamento con Retsevmo, perché questo medicinale può provocare danni al bambino. Se è possibile che la persona che assume questo medicinale possa iniziare una gravidanza o procreare, deve usare una misura contraccettiva efficace durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di Retsevmo.

Fertilità

Retsevmo può influire sulla sua capacità di avere figli. Parli con il medico per avere consigli sulla preservazione della fertilità prima del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Presti particolare attenzione quando guida e usa macchinari poiché può avvertire stanchezza o capogiri mentre assume Retsevmo.

Retsevmo contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Retsevmo

Prenda sempre questo medicinale alla dose che le è stata prescritta, seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto prenderne

Il medico le prescriverà la dose corretta per lei. La dose massima raccomandata è la seguente:

- peso corporeo inferiore a 50 kg: 120 mg due volte al giorno
- peso corporeo pari o superiore a 50 kg: 160 mg due volte al giorno.

Retsevmo deve essere assunto due volte al giorno all'incirca alla stessa ora ogni giorno, preferibilmente al mattino e alla sera.

Se manifesta alcuni effetti indesiderati mentre sta assumendo Retsevmo, il medico potrebbe diminuire la dose o interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento.

Può assumere le compresse con o senza cibo. Deglutisca la compressa intera con un bicchiere di acqua. Non mastichi, rompa o divida la compressa prima di deglutirla per essere sicuro di ricevere la dose corretta.

Nel caso in cui abbia difficoltà a deglutire le compresse più grandi intere, parli con il medico della possibilità di assumere più compresse più piccole per raggiungere la dose prescritta.

Se prende più Retsevmo di quanto deve

Se prende troppe compresse o se qualcun altro prende il suo medicinale, contatti il medico o l'ospedale per assistenza. Potrebbe essere necessario un trattamento medico.

Se dimentica di prendere una dose di Retsevmo

Se vomita dopo aver preso la dose o dimentica una dose, prenda la dose successiva al solito orario. Non prenda una doppia dose per compensare la dimenticanza della dose o la dose vomitata.

Se interrompe il trattamento con Retsevmo

Non interrompa l'assunzione di Retsevmo a meno che non glielo indichi il medico.

Se ha qualsiasi altro dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- problemi polmonari o respiratori diversi dal cancro ai polmoni con sintomi come affanno, tosse e aumento della temperatura (che possono interessare più di 1 persona su 10)
- problemi al fegato (che possono riguardare più di 1 persona su 10 e che possono essere associati ad anomalie negli esami del sangue del fegato, come l'aumento degli enzimi del fegato) tra cui: colorazione gialla della pelle e degli occhi (ittero), urine scure, perdita di appetito, nausea o vomito o dolore nella parte superiore destra della zona dello stomaco
- reazione allergica caratterizzata tipicamente da febbre e dolore muscolare e delle giunture, seguita da eruzione cutanea (che può interessare fino a 1 persona su 10)
- aumento della pressione sanguigna (che può interessare più di 1 persona su 10)
- sanguinamento con sintomi come sangue mentre si tossisce.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- bassi livelli di calcio nel sangue
- riduzione del numero di globuli bianchi nel sangue (per es. linfociti, neutrofili, ecc.)
- bassi livelli di albumina nel sangue
- ritenzione di fluidi che può causare gonfiore alle mani o alle caviglie (edema)
- diarrea
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue, che può essere indicativa di un funzionamento non corretto dei reni (disturbi renali)
- debolezza o stanchezza
- bocca secca
- bassi livelli di sodio nel sangue
- riduzione del numero di piastrine che può causare sanguinamento e/o lividi
- eruzione cutanea
- dolore alla pancia
- stitichezza
- bassi livelli di emoglobina che possono causare anemia
- bassi livelli di magnesio nel sangue
- nausea (sensazione di malessere)
- mal di testa
- vomito
- sintomi di sanguinamento
- impotenza
- diminuzione dell'appetito
- ECG anormale
- bassi livelli di potassio nel sangue
- capogiro
- infezione del tratto urinario
- febbre o aumento della temperatura
- infiammazione della mucosa della bocca
- ridotta attività della tiroide

Comuni (possono interessare più di 1 persona su 100)

- Il fluido linfatico può accumularsi nel rivestimento dei polmoni o nella cavità dello stomaco e questo può causare problemi respiratori o ingrossamento dello stomaco.
- Crescita irregolare dell'articolazione dell'anca o danni che causano dolore o zoppia in pazienti di età < ai 18 anni.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Retsevm

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister dopo "EXP" e sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

Non usi questo medicinale se nota che il sigillo interno è rotto o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni**Cosa contiene Retsevm**

Il principio attivo è selpercatinib. Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40, 80, 120 o 160 mg di selpercatinib.

Gli altri componenti sono:

- contenuto della compressa: cellulosa microcristallina, mannitolo, croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa, sodio stearil fumarato
- Rivestimento con film: alcool polivinilico, titanio diossido (E171), macrogol, talco, ossido di ferro rosso (E172) [solo compresse da 80 mg, 120 mg e 160 mg] e ossido di ferro nero (E172) [solo compresse da 40 mg, 80 mg e 120 mg]

Descrizione dell'aspetto di Retsevm e contenuto della confezione

Retsevm 40 mg è fornito sotto forma di compresse rotonde rivestite con film di colore grigio chiaro, con impresso su un lato "5340" e "Ret 40" sull'altro.

Retsevm 80 mg è fornito sotto forma di compresse rotonde rivestite con film di colore rosso-viola scuro, con impresso "6082" su un lato e "Ret 80" sull'altro.

Retsevm 120 mg è fornito sotto forma di compresse rotonde rivestite con film di colore viola chiaro, con impresso "6120" su un lato e "Ret 120" sull'altro.

Retsevm 160 mg è fornito sotto forma di compresse rotonde rivestite con film di colore rosa chiaro, con impresso "5562" su un lato e "Ret 160" sull'altro.

Retsevmio è disponibile in blister da 30, 56 o 60 compresse rivestite con film da 40 mg, 80 mg, 120 mg e 160 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Paesi Bassi.

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>