

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Retsevmo 40 mg cápsulas duras
Retsevmo 80 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Retsevmo 40 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 40 mg de selpercatinib.

Retsevmo 80 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 80 mg de selpercatinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Retsevmo 40 mg cápsulas duras

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

Retsevmo 80 mg cápsulas duras

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, con fusión del gen *RET* positiva, que requieren un tratamiento sistémico tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino
- Cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen *RET* positiva que requiere tratamiento sistémico tras tratamiento previo con sorafenib y/o lenvatinib

Retsevmo en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o más con cáncer medular de tiroides (CTM) avanzado con mutación del gen *RET* que requieren un tratamiento sistémico tras tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib.

4.2 Posología y forma de administración

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

Diagnóstico del gen *RET*

La presencia de una fusión del gen *RET* (CPNM y cáncer de tiroides no medular) o mutación (CTM) se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento con Retsevmo.

Posología

La dosis recomendada de Retsevmo según el peso corporal es:

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

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

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

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

Modificación de la dosis

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

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

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

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

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

	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender permanentemente selpercatinib si la prolongación del intervalo QT sigue sin control después de dos reducciones de la dosis o si el paciente tiene signos o síntomas de arritmia grave.
Hipertensión	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • La tensión arterial del paciente debe ser controlada antes de comenzar el tratamiento. • Se debe suspender selpercatinib temporalmente si existe hipertensión clínicamente significativa hasta que se controle con un tratamiento antihipertensivo. La dosificación se debe reanudar con la siguiente dosis más baja si está clínicamente indicada (ver secciones 4.4 y 4.8).
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe suspender selpercatinib de forma permanente si no se puede controlar la hipertensión clínicamente significativa.
Episodios hemorrágicos	Grado 3 o grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe suspender selpercatinib hasta que se recupere el estado inicial. • Se debe suspender selpercatinib en caso de hemorragias graves o potencialmente mortales.
Otras reacciones adversas	Grado 3 o grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe suspender selpercatinib hasta que se recupere el estado inicial. • Se debe suspender selpercatinib en caso de acontecimientos graves o potencialmente mortales.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Es importante monitorizar estrechamente a los pacientes con la función hepática alterada. No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o

moderada (Child-Pugh B). Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) deben recibir una dosis de 80 mg de selpercatinib dos veces al día (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

No se dispone de datos en niños ni adolescentes con CPNM ni cáncer de tiroides con fusiones del gen RET positivas.

Retsevmo está indicado para utilizarse a partir de los 12 años para el tratamiento de pacientes con MTC con mutación del gen RET (ver sección 5.1). En el MTC con mutación del gen RET, hay muy pocos datos disponibles sobre niños o adolescentes menores de 18 años. Los pacientes deben recibir una dosis ajustada de acuerdo con el peso corporal (ver sección 4.2).

Forma de administración

Retsevmo es para uso oral.

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

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

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

Retsevmo se debe administrar 2 horas antes o 10 horas después que los antagonistas de los receptores H₂ (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Hipertensión

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

Prolongación del intervalo QT

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

Los pacientes deben tener un intervalo QTcF de ≤ 470 ms y electrolitos séricos dentro del intervalo normal antes de comenzar el tratamiento con selpercatinib. Se deben monitorizar los

electrocardiogramas y los electrolitos séricos en todos los pacientes después de 1 semana de tratamiento con selpercatinib, por lo menos mensualmente durante los primeros 6 meses y, de lo contrario, según lo indicado clínicamente, ajustando la frecuencia en base a factores de riesgo como diarrea, vómitos y/o náuseas. La hipopotasemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia se deben corregir antes de iniciar selpercatinib y durante el tratamiento. Monitorizar el intervalo QT con ECG más frecuentemente en pacientes que requieren tratamiento con medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT. Selpercatinib puede requerir la interrupción o modificación de la dosis (ver sección 4.2).

Inductores potentes de CYP3A4

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

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres y hombres

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

Fertilidad

En base a los resultados no clínicos de seguridad, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con Retsevmo (ver secciones 4.6 y 5.3). Tanto los hombres como las mujeres deben buscar asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

Hipersensibilidad

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

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

Hemorragias

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de selpercatinib

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

Selpercatinib es un sustrato de la glicoproteína-P (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) *in vitro*; sin embargo, estos transportadores no parecen limitar la absorción oral de selpercatinib, ya que su biodisponibilidad oral es del 73% y su exposición se incrementó mínimamente

por la administración conjunta de rifampicina, inhibidor de la P-gp (aumento de aproximadamente el 6,5% y el 19% en selpercatinib AUC_{0-24} y C_{max} , respectivamente).

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de selpercatinib

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

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de selpercatinib

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

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

Sustratos sensibles de CYP2C8

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

Sustratos sensibles de CYP3A4

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

Administración junto con medicamentos que afectan el pH gástrico

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

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

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

Administración junto con medicamentos que son sustratos de transportadores

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

Selpercatinib es un inhibidor *in vitro* de la P-gp y el BCRP.

Se debe tener precaución al tomar un sustrato de P-gp (por ejemplo, fexofenadina, etexilato de dabigatrán, digoxina, colchicina, saxagliptina) (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres y hombres

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) graves más frecuentes son la hipertensión (0,9%), el aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) (1,6%) y el aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (1,6%).

La suspensión permanente de Retsevmo para el tratamiento de los acontecimientos adversos surgidos con el tratamiento, independientemente de su relación causal, se produjo en el 6,0% de los pacientes. Las RA que dieron lugar a la suspensión permanente (2 o más pacientes) incluyeron un aumento de la ALT (0,4%), un aumento de la AST (0,3%), hipersensibilidad (0,4%) y trombocitopenia (0,3%).

Tabla de reacciones adversas

Las RAM notificadas en los 746 pacientes tratados con selpercatinib se muestran en la tabla 3.

Las RAM se categorizan según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA.

Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

El tiempo medio de tratamiento con selpercatinib fue de 11,07 meses.

Tabla 3: Reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes que recibieron selpercatinib en monoterapia (LIBRETTO-001)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	RAM	Selpercatinib (N=746)	
		Toxicidad de cualquier grado (%)	Toxicidad grados 3 y 4 (%)
Trastornos del sistema inmune ^a	<i>Frecuentes</i> Hipersensibilidad ^c	5,2	1,7*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	<i>Muy frecuentes</i> Disminución del apetito	14,1	0,1*
	<i>Muy frecuentes</i>		

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^c	24	1,5*
	Mareo ^c	14,6	0,1*
Trastornos cardíacos	<i>Muy frecuentes</i> Electrocardiograma QT prolongado ^c	18,1	4,0
Trastornos vasculares	<i>Muy frecuentes</i> Hipertensión ^c	37,4	19,4
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes</i>		
	Dolor abdominal ^c	25,5	1,9*
	Diarrea ^c	39,0	3,5*
	Náuseas	23,5	0,7*
	Vómitos	16,2	0,9*
	Estreñimiento	27,1	0,5*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Muy frecuentes</i> Erupción ^c	28,7	0,7*
	<i>Muy frecuentes</i>		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	14,3	0,1*
	Fatiga ^c	38,2	2,3*
	Edema ^c	38,7	0,5*
Exploraciones complementarias ^b	<i>Muy frecuentes</i>		
	ALT elevada	49,5	10,6
	AST elevada	55,0	9
	Plaquetas disminuidas	34,5	3,0
	Recuento de linfocitos disminuido	46,2	16,1
	Magnesio disminuido	25,6	0,5
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy frecuentes</i> Hemorragia ^d	16,6	2,4

^a Las reacciones de hipersensibilidad se caracterizaron por una erupción maculopapular precedida a menudo de fiebre con artralgias/mialgias asociadas, durante el primer ciclo de tratamiento del paciente (generalmente entre los días 7 y 21).

^b Basado en pruebas de laboratorio. Solo se incluyen pacientes con resultados iniciales y al menos un resultado posterior al inicial.

^c Términos consolidados

^d Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas para más información.

* Solo incluye reacciones adversas de grado 3.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Elevaciones de las aminotransferasas (AST/ALT aumentadas)

Según los hallazgos de laboratorio, se notificaron elevaciones de ALT y AST en un 49,5% y un 55% de los pacientes, respectivamente. Las elevaciones de ALT o AST de grado 3 o 4 fueron notificadas en el 10,6% y el 9,0% de los pacientes respectivamente.

La mediana del tiempo hasta la aparición del primer aumento de AST fue de 4,1 semanas (rango: 0,7; 108,1) y del primer aumento de ALT de 4,1 semanas (rango: 0,9; 111,1).

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

Prolongación del intervalo QT

La revisión de los datos del ECG mostró que el 6,2% de los pacientes tenía un valor máximo de QTcF de >500 mseg respecto a la situación inicial, y el 17,5% de los pacientes tenían un aumento máximo de >60 mseg en los intervalos de QTcF respecto a la situación inicial. En el momento de la última medición, se informó de un aumento del valor QTc >60 mseg en el 2,6% de los pacientes respecto a la situación inicial.

No se notificaron casos de *Torsade de pointes*, muerte súbita, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o aleteo ventricular. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la prolongación del QT.

Retsevmo puede requerir la interrupción o modificación de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Hipertensión

En los pacientes que recibieron selpercatinib, la mediana de incremento máximo de la presión sistólica respecto al valor inicial fue de 29 mm Hg (rango: -11, +96). Solo el 13% de los pacientes conservaron su grado inicial durante el tratamiento, el 45% tuvo un aumento de 1 grado, el 32,7% de 2 grados y el 8,3% de 3 grados. Se notificaron casos de hipertensión en el 41,9% de los pacientes con antecedentes de hipertensión (26,9% con grado 3) y en el 34,2% de los pacientes sin antecedentes de hipertensión (14,1% con grado 3, 4).

En conjunto, un total de 19,4% desarrollaron hipertensión grado 3 durante el tratamiento (definida como presión arterial sistólica máxima superior a 160 mm Hg). Los resultados de la presión arterial diastólica fueron similares, pero los aumentos fueron de menor magnitud.

Ningún paciente suspendió su tratamiento permanentemente debido a la hipertensión. Se recomienda la modificación de la dosis en los pacientes que desarrollan hipertensión (ver sección 4.2). Se debe suspender el tratamiento con selpercatinib de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar con el tratamiento antihipertensivo (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad

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

En el estudio LIBRETTO 001, el 24,7% (184/746) de los pacientes tratados con selpercatinib habían recibido previamente inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1. En un total de 5,2% (39/746) de los pacientes que recibieron selpercatinib se produjo hipersensibilidad, incluida hipersensibilidad de grado 3 en 1,7% (13/746) de los pacientes.

De los 39 pacientes con hipersensibilidad, el 64,1% (25/39) tenían CPNM y habían recibido previamente inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1.

La hipersensibilidad de grado 3 se produjo en el 3,8% (7/184) de los pacientes tratados previamente con inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1.

La mediana del tiempo de inicio fue de 1,9 semanas (rango: 0,9 a 77 semanas): 1,7 semanas en pacientes con inmunoterapia previa anti-PD-1/PD-L1 y 8,9 semanas en pacientes que no habían sido tratados con inmunoterapia.

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

Hemorragias

En el 2,4% de los pacientes tratados con selpercatinib, se produjeron episodios hemorrágicos de grado ≥ 3 , incluidos 3 pacientes (0,4%) con episodios hemorrágicos mortales, uno de los casos fue hemorragia cerebral, otro caso fue hemorragia en el lugar de la traqueostomía y otro caso fue hemoptisis. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 12,8 semanas (rango: 0,1 a 124,3 semanas).

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

Información adicional sobre poblaciones especiales

Población pediátrica

Hubo 3 pacientes <18 años (rango: 15 años-17 años) en LIBRETTO-001. No se ha establecido la seguridad de selpercatinib en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

El 24,5% de los pacientes que recibieron selpercatinib, tenían una edad entre 65 años y 74 años, el 8,2% entre 75 años y 84 años y el 1,07% ≥ 85 años. La frecuencia de efectos adversos graves reportados fue mayor en los pacientes entre ≥ 65 años y 74 años (43,2%), 75 años y 84 años (50,8%), y ≥ 85 años (62,5%), que en los pacientes <65 años (29,8%).

La frecuencia de efectos adversos que condujo a la suspensión del tratamiento con selpercatinib fue mayor en los pacientes entre 65 años y 74 años (6,0%), 75 años y 84 años (13,1%) y ≥ 85 años (12,5%), que en los pacientes <65 años (3,2%).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

Propiedades farmacodinámicas

Electrofisiología cardíaca

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

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia de Retsevmo se evaluó en pacientes adultos con CPNM avanzado con fusión positiva en el gen RET y cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen RET positiva y en pacientes adultos y adolescentes con MTC mutante RET que participaron en un estudio clínico de fase 1/2, multicéntrico, abierto y de un solo brazo: Estudio LIBRETTO 001. Este estudio incluyó dos partes: fase 1 (escalado de la dosis) y fase 2 (expansión de la dosis). El objetivo principal de la parte del estudio fase 1 fue determinar la dosis de selpercatinib recomendada para la fase 2. El objetivo primario de la fase 2 fue evaluar la actividad antitumoral de selpercatinib mediante la determinación de la ORR, según lo evaluado por el comité de revisión independiente. Se reclutaron pacientes con enfermedad medible o no medible determinada por RECIST 1.1, con evidencia de una alteración del gen RET en el tumor y que habían fracasado o eran intolerantes al tratamiento estándar. Los pacientes con metástasis en el SNC fueron elegibles si se encontraban estables, mientras que los pacientes sintomáticos con un tumor primario en el SNC, metástasis, carcinomatosis leptomeníngea o compresión de la médula espinal fueron excluidos. Se excluyeron los pacientes con dependencia oncogénica primaria conocida que no fuese RET, enfermedad cardiovascular activa clínicamente significativa o antecedentes de infarto de miocardio e intervalo QTcF >470 mseg.

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

Cáncer de pulmón no microcítico con fusión del gen RET positiva- previamente tratado

De los pacientes con CPNM con fusión del gen RET positiva previamente tratados con quimioterapia basada en platino e incluidos en el LIBRETTO-001, 218 pacientes tuvieron la oportunidad de ser evaluados por lo menos durante 6 meses y fueron considerados elegibles para la evaluación de eficacia. La evaluación primaria de la eficacia para el CPNM positivo a la fusión del gen RET se basó en los primeros 105 pacientes de los 218 pacientes incluidos consecutivamente. Los pacientes incluidos en el LIBRETTO-001 tenían un CPNM avanzado con una fusión del gen RET. La mayoría de los pacientes tenían CPNM no escamoso, y un paciente tenía CPNM escamoso. Para la población del análisis primario, la edad media fue de 61 años (rango de 23 a 81 años). El 41,0% de los pacientes eran hombres. El 52,4% de los pacientes eran blancos, mientras que el 38,1% eran asiáticos, el 4,8% eran negros y el 3,8% hispanos/latinos y el 71,4% nunca habían fumado. La mayoría de los pacientes (98%) tenían enfermedad metastásica en el momento del reclutamiento y el 80% fueron diagnosticados en estadio 4. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (98,1%) o 2 (1,9%). El 98,1% de los pacientes tenía enfermedad metastásica. El 100% (n = 105) de los pacientes recibió terapia sistémica previa con una mediana de 3 tratamientos sistémicos previos (rango 1-15) y el 56,2% (n = 59) recibió 3 o más tratamientos sistémicos previos; los tratamientos previos incluyeron terapia anti PD1/PD-L1 (55,2%), inhibidor multi quinasa (*multi-kinase inhibitor*, MKI por sus siglas en inglés) (47,6%) y taxanos (35,2%). El 49,2% tuvo otro tratamiento sistémico. El gen de fusión

acompañante más común fue el KIF5B (56,2%), seguido del CCDC6 (22,9%) y después del NCOA4 (1,9%). Los resultados de eficacia para el CPNM con fusión del gen RET positiva previamente tratado se resumen en la tabla 4.

Tabla 4: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

	Grupo de análisis primario Evaluación IRC	Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC
n	105	218
Respuesta objetiva (RC + RP)		
n (%)	63,8	56,9
IC 95%	(53,9; 73)	(50,0; 63,6)
n respuesta completa (%)	2 (1,9)	9 (4,1)
n respuesta parcial (%)	65 (61,9)	115 (52,8)
Duración de la respuesta (meses)*		
Mediana	17,5	17,5
IC 95%	12,1; NE	12,5; NE

NE = no evaluable

*La mediana de duración del seguimiento fue de 15,67 meses (percentil 25°, 75°: 12,1, 18,2) para los primeros 105 pacientes y 11,9 meses (percentil 25°, 75°: 7,4; 15,9) para los 218 pacientes con eficacia medible.

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

De los 253 pacientes con CPNM con fusión del gen RET positiva (independientemente del conjunto analizado), 96 tenían metástasis en el SNC y 23 tenían lesiones medibles en el SNC según la evaluación del IRC. La ORR en los pacientes evaluables fue del 87% (20/23; IC del 95%: 66,4; 97,2). La DOR fue de 9,36 meses (rango: 2,8 - 23,9+).

Cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva - previamente tratado

De los pacientes de cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva previamente tratados con terapia sistémica distinta del yodo radiactivo, e incluidos en el LIBRETTO-001, 22 pacientes tuvieron la oportunidad de ser evaluados por lo menos durante 6 meses y fueron considerados aptos para la evaluación de la eficacia. La evaluación primaria de la eficacia se basó en los primeros 19 pacientes de los 22 pacientes incluidos consecutivamente. Para la población del análisis primario la mediana de edad fue de 54 años (rango de 25 a 88 años). El 47,4% de los pacientes eran varones. El 73,7% de los pacientes eran blancos, mientras que el 10,5% eran asiáticos, el 5,3% eran negros y el 5,3% eran hispanos/latinos. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (89,5%) o 2 (10,5%). El 100% de los pacientes tenía enfermedad metastásica. Los pacientes habían recibido una mediana de 4 tratamientos sistémicos previos (rango: 1-7). Los tratamientos previos incluían yodo radiactivo (84,2%), MKI (78,9%). El 42,1% tuvo otros tratamientos sistémicos. Las diferentes histologías representadas en los 19 pacientes incluyeron: papilar (n = 13), pobremente diferenciado (n = 3), anaplásica (n = 2), y célula de Hurthle (n = 1). El gen de fusión más común fue el CCDC6 (47,4%) seguido por el NCOA4 (31,6%).

Los resultados de eficacia para el cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva previamente tratado se resumen en la tabla 5.

Tabla 5: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

	Grupo de análisis primario Evaluación IRC	Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC
n	19	22
Respuesta objetiva (RC + RP)		

	Grupo de análisis primario Evaluación IRC	Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC
n	19	22
n (%)	78,9	77,3
IC 95%	(54,4; 93,9)	54,6; 92,2
n respuesta completa (%)	2 (10,5)	2 (9,1)
n respuesta parcial (%)	13 (68,4)	15 (68,2)
Duración de la respuesta (meses)*		
Mediana	18,4	18,4
IC 95%	(7,6; NE)	10,1; NE

NE = no evaluable

*La mediana de duración del seguimiento fue de 20,27 meses (percentil 25°, 75 °: 12,9; 25,4) para los 19 primeros pacientes y 20,27 meses (percentil 25°, 75 °: 12,6; 25,4) para los 22 pacientes con eficacia medible.

Cáncer de tiroides medular con mutación del gen RET previamente tratado

De los pacientes de CMT mutante RET previamente tratados con cabozantinib y/o vandetanib e inscritos en el LIBRETTO-001, 143 pacientes tuvieron la oportunidad de ser evaluados durante al menos 6 meses y fueron considerados aptos para la evaluación de la eficacia. La evaluación primaria de la eficacia para el CMT con mutación del gen RET se basó en los primeros 55 pacientes de los 143 pacientes incluidos consecutivamente. Para la población del análisis primario la mediana de edad fue de 57 años (rango de 17 a 84 años); 1 paciente (1,3%) tenía <18 años. El 65,5% de los pacientes eran varones. El 89,1% de los pacientes eran blancos, mientras que el 0% eran asiáticos, el 1,8% negros y el 7,3% hispanos/latinos. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (95,0%) o 2 (5,5%). El 98,2% de los pacientes tenían enfermedad metastásica. La mutación más común fue la M918T (60%), seguida de las mutaciones de cisteína extracelular (12,7%). El 100% (n = 55) de los pacientes recibieron tratamiento sistémico previo con una mediana de 2 tratamientos sistémicos previos y el 32,7% (n = 18) recibieron 3 o más tratamientos sistémicos previos.

Los resultados de eficacia del CMT con mutación del gen RET tratado previamente se resumen en la tabla 6.

Tabla 6: Respuesta objetiva y duración de la respuesta

	Grupo de análisis primario Evaluación IRC	Pacientes elegibles para evaluación de eficacia Evaluación IRC
n	55	143
Respuesta objetiva (RC + RP)		
n (%)	69,1	69,2
IC 95%	(55,2%; 80,9%)	(61,0; 76,7)
n respuesta completa (%)	6 (10,9)	6 (4,2)
n respuesta parcial (%)	32 (58,2)	93 (65,0)
Duración de la respuesta (meses)*		
Mediana	NE	NE
IC 95%	(19,1; NE)	(19,1; NE)

NE = no evaluable

*La mediana de la duración del seguimiento fue de 17,45 meses (percentil 25°, 75 °: 12,9; 22,0) para los 55 primeros pacientes y 10,05 meses (percentil 25°, 75 °: 5,9; 15,9) para los 143 pacientes con eficacia medible.

Población pediátrica

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

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

Aprobación condicional

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

Absorción

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

Efecto de los alimentos

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

Distribución

La media del volumen de distribución (V_{ss}/F) de selpercatinib (CV%), estimada mediante el análisis de la PK de la población, es de 191 L (69%) tras la administración oral de selpercatinib en pacientes

adultos. Selpercatinib se une en un 96% a las proteínas del plasma humano *in vitro* y la unión es independiente de la concentración. La relación entre la concentración en la sangre y en el plasma es de 0,7.

Biotransformación

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

Eliminación

La media (CV%) de aclaramiento (CL/F) de selpercatinib es de 6,0 (49%) l/h y la semivida es de 22 horas después de la administración oral de selpercatinib en pacientes adultos. Después de la administración oral de una dosis única de 160 mg de selpercatinib marcado radiactivamente [¹⁴C] a sujetos sanos, el 69% (14% inalterado) de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y el 24% (11,5% inalterado) se recuperó en la orina.

Poblaciones especiales

Edad, sexo y peso corporal

La edad (rango: 15 años a 90 años) o el sexo no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de Retsevmo. Los pacientes con un peso corporal de ≤50 kg deben comenzar el tratamiento con Retsevmo con una dosis de 120 mg dos veces al día, mientras que los pacientes >50 kg deben comenzar el tratamiento con Retsevmo con una dosis de 160 mg dos veces al día.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios a dosis repetidas en ratas y cerdos enanos para caracterizar la toxicidad. Los órganos diana de la toxicidad comunes a la rata y el cerdo enano fueron el sistema hematopoyético, los tejidos linfoides, la lengua, el páncreas, la placa de crecimiento epifisario y los tejidos reproductivos masculinos. En general, las toxicidades en estos órganos fueron reversibles; la excepción fue la toxicidad testicular. La toxicidad reversible se observó en los ovarios y en el tracto gastrointestinal en los cerdos enanos solamente; a dosis elevadas, la toxicidad gastrointestinal causó morbilidad a exposiciones en los cerdos enanos que fueron generalmente inferiores a las exposiciones determinadas en los seres humanos a la dosis recomendada. En un estudio en cerdos enanos, las hembras mostraron un ligero y reversible aumento de la prolongación del QTc de aproximadamente el 12% en comparación con los controles y el 7% en comparación con los valores anteriores a la dosis. Los

órganos diana de la toxicidad observada solo en ratas fueron el diente incisivo, el hígado, la vagina, los pulmones, la glándula de Brunner y la mineralización multitejido asociada a la hiperfosfatemia. Estas toxicidades que solo se produjeron en estos órganos en las ratas fueron reversibles.

Genotoxicidad

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

Mutagénesis

Selpercatinib no produjo mutaciones en un ensayo de mutagenicidad bacteriana.

Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial cancerígeno de selpercatinib.

Embriotoxicidad/ Teratogenicidad

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

Toxicidad para la reproducción

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa, microcristalina
Sílice, coloidal anhidra

Cubierta de la cápsula

Retsevmo 40 mg cápsulas duras
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro (E172)

Retsevmo 80 mg cápsulas duras
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Azul brillante FCF (E133)

Composición de la tinta negra de las cápsulas

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Retsevmo 40 mg cápsulas duras

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

Retsevmo 80 mg cápsulas duras

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/001
EU/1/20/1527/002
EU/1/20/1527/003

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

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

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

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

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

Descripción	Fecha límite
Para confirmar la eficacia y seguridad de selpercatinib en el tratamiento de pacientes con CPNM con fusión del gen RET positiva, cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva y MTC con mutación del gen RET, el TAC debe presentar los datos finales del estudio pivotal LIBRETTO-001 antes del	31 diciembre 2023
Para confirmar la eficacia y seguridad de selpercatinib en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con fusión del gen RET positiva, el TAC debe presentar el informe del estudio clínico del ensayo en fase III J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) que compara selpercatinib con tratamiento basado en platino y pemetrexed con o sin pembrolizumab en pacientes con CPNM no escamoso localmente avanzados o metastásicos con fusión del gen RET positiva. El informe del ensayo clínico (CSR, por sus siglas en inglés) debe ser presentado antes del	31 octubre 2023
Para confirmar la eficacia y seguridad de selpercatinib en el tratamiento de pacientes con cáncer medular de tiroides avanzado con mutación RET, el TAC debe presentar el informe del estudio clínico del ensayo en fase III J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531), que compara selpercatinib con la elección del médico entre cabozantinib o vandetanib en pacientes con CMT con mutación RET progresivo y avanzado, no tratados con un inhibidor de quinasa. El CSR debe ser presentado antes del	28 febrero 2025

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA LAS CÁPSULAS DURAS DE 40 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Retsevmo 40 mg cápsulas duras
selpercatinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 40 mg de selpercatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

Deseche de manera apropiada el contenido no utilizado.

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Retsevmo 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Retsevmo 40 mg cápsulas duras
selpercatinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 40 mg de selpercatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

No utilizar si el precinto interior está roto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

Deseche el contenido no utilizado adecuadamente.

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

Logo de Lilly

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA LAS CÁPSULAS DURAS DE 80 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Retsevmo 80 mg cápsulas duras
selpercatinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 80 mg de selpercatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras
120 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

Deseche de manera apropiada el contenido no utilizado.

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/002 (60 cápsulas duras)

EU/1/20/1527/003 (120 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Retsevmo 80 mg cápsulas duras
selpercatinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 80 mg de selpercatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras
120 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

No utilizar si el precinto interior está roto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

Deseche de manera apropiada el contenido no utilizado.

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

Logo de Lilly

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Retsevmo 40 mg cápsulas duras Retsevmo 80 mg cápsulas duras selpercatinib

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

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Retsevmo y para qué se utiliza

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

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

- Un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón no microcítico, en adultos.
- Cáncer de tiroides (cualquier tipo) en adultos.
- Un tipo poco frecuente de cáncer de tiroides llamado cáncer de tiroides medular en adultos y adolescentes de 12 años o más.

Retsevmo se puede prescribir si los tratamientos previos no han podido controlar el cáncer de pulmón o de tiroides.

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

Cómo actúa Retsevmo

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Retsevmo

No tome Retsevmo

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Retsevmo:

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

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

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

Qué comprobará su médico antes y durante su tratamiento

- Retsevmo puede afectar a su tensión arterial. Se le medirá la tensión arterial antes y durante el tratamiento con Retsevmo.
- Retsevmo puede afectar a la forma en la que funciona su hígado. Informe a su médico inmediatamente si presenta síntomas de problemas hepáticos, incluyendo: ictericia (coloración amarilla de la piel y los ojos), pérdida de apetito, náuseas o vómitos o dolor en la parte superior derecha de su abdomen.
- Retsevmo puede derivar en ECG anómalos. El ECG se le realizará antes y durante el tratamiento con Retsevmo. Informe a su médico si experimenta desmayos, ya que puede ser un síntoma de ECG anómalo.
- Se le realizarán análisis de sangre de forma regular antes y durante el tratamiento con Retsevmo, para comprobar la función hepática y los electrolitos (como sodio, potasio, magnesio y calcio) en su sangre.

Niños y adolescentes

Retsevmo no está indicado para su uso en pacientes menores de 18 años en el cáncer de pulmón o de tiroides que no sea el cáncer de tiroides medular.

La indicación en cáncer de tiroides medular no cubre a los niños menores de 12 años.

Otros medicamentos y Retsevmo

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

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

- medicamentos que pueden aumentar la concentración de Retsevmo en la sangre:
 - o Claritromicina (utilizado para tratar infecciones bacterianas)
 - o Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (utilizados para tratar infecciones fúngicas)
 - o Atazanavir, ritonavir, cobicistat (utilizados para tratar las infecciones por el VIH/SIDA)

- medicamentos que pueden reducir la eficacia de Retsevmo:
 - o Carbamazepina (utilizado para tratar la epilepsia, dolor de origen nervioso, trastorno bipolar)
 - o Rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis (TB) y algunas otras infecciones)
 - o Hierba de San Juan (una planta medicinal que se utiliza para tratar la depresión leve y la ansiedad)
 - o Repaglinida (utilizado para tratar la diabetes tipo 2 y controlar el azúcar en sangre)
 - o Dasabuvir (utilizado para tratar la hepatitis C)
 - o Selexipag (utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar)
 - o Digoxina (utilizado para tratar trastornos cardíacos)
 - o Omeprazol, lansoprazol u otros inhibidores de la bomba de protones utilizados para tratar la acidez gástrica, las úlceras y el reflujo gástrico. Si está tomando cualquiera de estos medicamentos, tome Retsevmo con una comida completa.
 - o Ranitidina, famotidina y otros inhibidores de H₂ utilizados para tratar úlceras y reflujo gástrico. Si está tomando cualquiera de estos medicamentos, necesita tomarlos 2 horas después de tomar Retsevmo.

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

No debe tomar Retsevmo mientras esté embarazada, ya que se desconoce su efecto sobre el feto. Se recomienda que las mujeres eviten quedarse embarazadas y que los hombres eviten tener hijos durante el tratamiento con Retsevmo, porque este medicamento podría dañar al bebé. Si existe la posibilidad de que la persona que esté tomando este medicamento se pueda quedar embarazada o tener un hijo, debe utilizar un anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y durante al menos una semana después de la última dosis de Retsevmo.

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar Retsevmo

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

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

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

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

El frasco está protegido por un tapón de rosca de plástico:

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



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



Si toma más Retsevmo del que debe

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

Si olvidó tomar Retsevmo

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

Si interrumpe el tratamiento con Retsevmo

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

- Sequedad en la boca
- Diarrea
- Fatiga o cansancio
- Estreñimiento
- Dolor de cabeza
- Náuseas (sensación de malestar), dolor de barriga, vómitos
- Disminución del apetito
- Retención de líquidos que puede causar hinchazón en las manos o en los tobillos (edema)

- Aumento de los niveles sanguíneos de creatinina en los análisis, lo que puede indicar que los riñones no están trabajando correctamente (trastornos renales)
- ECG alterado
- Reducción en el número de plaquetas en sangre, que puede causar hemorragias y hematomas
- Síntomas de hemorragia
- Fiebre o temperatura alta
- Sarpullido
- Mareos
- Reducción en el número de glóbulos blancos
- Niveles bajos de magnesio en sangre

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Retsevmo

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Retsevmo

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

Los demás componentes son:

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

Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

Retsevmo está disponible en un frasco opaco blanco con un tapón de rosca de plástico, que contiene 60 cápsulas duras de 40 mg o bien 60 o 120 cápsulas duras de 80 mg. Cada caja contiene un frasco. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

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

Otras fuentes de información

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

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL Y PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA
DE MEDICAMENTOS**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.