FT121225Mark

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Retsevmo 40 mg cápsulas duras
Retsevmo 80 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Retsevmo 40 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 40 mg de selpercatinib.

Retsevmo 80 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 80 mg de selpercatinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Retsevmo 40 mg cápsulas duras

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

Retsevmo 80 mg cápsulas duras

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, con fusión del gen *RET* positiva no tratados previamente con un inhibidor *RET*

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

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

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

– Cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado con mutación del gen *RET*

4.2 Posología y forma de administración

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

Diagnóstico del gen *RET*

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

Posología

La dosis recomendada de Retsevmo según el peso corporal es:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reacción adversa al medicamento (RAM)		**Modificación de dosis**
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)	Grado 3 o grado 4	• 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	• 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	• 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	• 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	• La tensión arterial del paciente se debe controlar antes de comenzar el tratamiento. • Se debe suspender selpercatinib temporalmente si existe hipertensión clínicamente significativa hasta que se controle con un tratamiento antihipertensivo. La dosificación se debe reanudar con la siguiente dosis más baja si está clínicamente indicada (ver las secciones 4.4 y 4.8).
	Grado 4	• Se debe suspender selpercatinib de forma permanente si no se puede controlar la hipertensión clínicamente significativa.

Episodios hemorrágicos	Grado 3	• Se debe suspender selpercatinib hasta que se recupere el estado inicial. Reanudar con una dosis reducida. • Suspender permanentemente selpercatinib si se vuelven a producir los episodios de grado 3 tras una modificación de la dosis.
	Grado 4	• Suspender permanentemente selpercatinib.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis	Grado 2	• Suspender selpercatinib hasta que se resuelva. • Reanudar con una dosis reducida. • Suspender selpercatinib en caso de EPI/neumonitis recurrente.
	Grado 3 o grado 4	• Suspender selpercatinib.
Otras reacciones adversas	Grado 3 o grado 4	• Se debe suspender selpercatinib hasta que se recupere el estado inicial. Reanudar con una dosis reducida. • Suspender permanentemente selpercatinib si se vuelven a producir los episodios de grado 4 tras una modificación de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (ver sección 5.2).
No se observaron diferencias en general en los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento ni en la eficacia de selpercatinib entre los pacientes de ≥65 años de edad y los pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados sobre los pacientes ≥75 años de edad.

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

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

Población pediátrica
Retsevmo no se debe utilizar en niños menores de 12 años.
No se dispone de datos en niños ni adolescentes con tumores con fusión del gen RET positiva excepto cáncer de tiroides con fusión RET.
Retsevmo está indicado para utilizarse a partir de los 12 años de edad para el tratamiento de pacientes con CMT con mutación del gen RET y cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva (ver sección 5.1). En el CMT con mutación del gen RET y cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva, hay muy pocos datos disponibles sobre niños o adolescentes menores de 18 años. Los pacientes deben recibir una dosis ajustada de acuerdo con el peso corporal (ver sección 4.2). En base a los resultados de un estudio preclínico (ver sección 5.3), en pacientes adolescentes se deben monitorizar las placas de crecimiento abiertas. Se debe considerar la interrupción o suspensión de la dosis en función de la gravedad de cualquier anomalía de la placa de crecimiento y una evaluación de riesgo-beneficio individual.

Forma de administración

Retsevmo es para uso oral.

Las cápsulas se deben tragar enteras (los pacientes no deben abrir, aplastar o masticar la cápsula antes de tragarla) y se pueden tomar con o sin alimentos.
Los pacientes deben tomar las dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.
Retsevmo debe ir acompañado de una comida si se utiliza de forma concomitante con un inhibidor de la bomba de protones (ver sección 4.5).
Retsevmo se debe administrar 2 horas antes o 10 horas después que los antagonistas de los receptores H_2 (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Eficacia en distintos tipos de tumores

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

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/Neumonitis

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

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

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

Hipertensión

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

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

Prolongación del intervalo QT

Se notificaron casos de prolongación del intervalo QT en pacientes que recibieron selpercatinib (ver sección 5.1). Selpercatinib se debe utilizar con precaución en pacientes con patologías como el síndrome del QT largo congénito o el síndrome del QT largo adquirido u otras patologías clínicas que predispongan a las arritmias.
Los pacientes deben tener un intervalo QTcF de ≤470 ms y electrolitos séricos dentro del intervalo normal antes de comenzar el tratamiento con selpercatinib. Se deben monitorizar los electrocardiogramas y los electrolitos séricos en todos los pacientes después de 1 semana de tratamiento con selpercatinib, por lo menos mensualmente durante los primeros 6 meses y, de lo contrario, según lo indicado clínicamente, ajustando la frecuencia en base a factores de riesgo como diarrea, vómitos y/o náuseas. La hipopotasemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia se deben corregir antes de iniciar selpercatinib y durante el tratamiento. Monitorizar el intervalo QT con ECG más frecuentemente en pacientes que requieren tratamiento con medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT.
Selpercatinib puede requerir la interrupción o modificación de la dosis (ver sección 4.2).

Hipotiroidismo

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

Inductores potentes de CYP3A4

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

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres y hombres

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

Fertilidad

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

Hipersensibilidad

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

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

Hemorragias

Se notificaron episodios hemorrágicos graves, incluso mortales, en pacientes que recibieron selpercatinib (ver sección 4.8).
Interrumpir permanentemente selpercatinib en los pacientes con hemorragias que pongan en peligro su vida o hemorragias graves recurrentes (ver sección 4.2).

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

Epifisiólisis de la cabeza femoral en pacientes pediátricos

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de selpercatinib

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

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

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

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

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

Administración junto con medicamentos que afectan el pH gástrico

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

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

La administración junto con múltiples dosis diarias de omeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) disminuyó el $AUC_{0\text{-}INF}$ 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 $AUC_{0\text{-}INF}$ y la C_{max} de selpercatinib cuando se administró Retsevmo con alimentos.

Administración junto con medicamentos que son sustratos de transportadores

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

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

Medicamentos que pueden ser menos eficaces cuando se administran con selpercatinib

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres y hombres

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se resume la frecuencia integrada de reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas en pacientes tratados con selpercatinib en un estudio abierto, multicéntrico, de fase 1/2 de escalada de dosis (LIBRETTO-001) y en dos estudios comparativos, abiertos, multicéntricos y aleatorizados de fase 3 (LIBRETTO-431 y LIBRETTO-531). Las RAM graves más frecuentes (≥ 1,0 %) son neumonía (5,3 %), hemorragia (2,4 %), dolor abdominal (2,1 %), disminución del sodio en sangre (2,0 %), diarrea (1,5 %), hipersensibilidad (1,4 %), vómitos (1,3 %), aumento de la creatinina en sangre (1,3 %), pirexia (1,3 %), infecciones del tracto urinario (1,3 %), aumento de la ALT (1,0 %) y aumento de la AST (1,0 %).
La suspensión permanente de Retsevmo para el tratamiento de los acontecimientos adversos surgidos con el tratamiento, independientemente de su relación causal, se produjo en el 8,8 % de los pacientes. Las RAM más frecuentes que dieron lugar a la suspensión permanente (3 o más pacientes) fueron un aumento de la ALT (0,7 %), fatiga (0,5 %), un aumento de la AST (0,4 %) aumento de la bilirrubina en sangre (0,3 %), neumonía (0,3 %), trombocitopenia (0,3 %) hemorragia (0,3 %) e hipersensibilidad (0,3 %).

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

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

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

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

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

[b] Neumonía incluye neumonía, infección pulmonar, neumonía por aspiración, empiema, consolidación pulmonar, infección pleural, neumonía bacteriana, neumonía estafilocócica, neumonía atípica, absceso pulmonar, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía neumocócica, neumonía sincitial respiratoria viral, derrame pleural infeccioso y neumonía viral.

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

[d] Hipersensibilidad incluye hipersensibilidad a medicamentos e hipersensibilidad.

[e] Cefalea incluye cefalea, cefalea sinusal y cefalea tensional.

[f] Mareo incluye mareo, vértigo, presíncope y mareo postural.

[g] Electrocardiograma QT prolongado incluye electrocardiograma QT prolongado y electrocardiograma con intervalo QT anormal.

[h] Hipertensión incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

[i] Hemorragia incluye epistaxis, hemoptisis, contusión, hematuria, hemorragia rectal, hemorragia vaginal, hemorragia cerebral, hematoma traumático, presencia de sangre en la orina, hemorragia conjuntival, equimosis, sangrado gingival, hematoquecia, petequias, ampolla hemática, hematoma espontáneo, hematoma de la pared abdominal, hemorragia anal, angina bullosa hemorrágica, coagulación intravascular diseminada, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal, hemorragia subcutánea, hemorragia hemorroidal, hematoma hepático, hemorragia intraabdominal, hemorragia bucal, hemorragia esofágica, hematoma pélvico, hematoma periorbitario, hemorragia periorbitaria, hemorragia faríngea, contusión pulmonar, púrpura, hematoma retroperitoneal, hemorragia cutánea, hemorragia subaracnoidea, divertículo intestinal hemorrágico, hematoma ocular, hematemesis, hemorragia, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia hepática, hemorragia laríngea, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, menorragia, sangre oculta positiva, hemorragia postintervención, hemorragia postmenopáusica, hemorragia retiniana, hemorragia escleral, hemorragia subdural, hemotórax traumático, hemorragia tumoral, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia uterina, hematoma del sitio de punción del vaso, hemartrosis y hematoma.

[j] Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, neumonitis por radiación, enfermedad pulmonar restrictiva, síndrome de dificultad respiratoria aguda, alveolitis, bronquiolitis, histiocitosis de células de Langerhans, lesión pulmonar por radiación, enfermedad pulmonar quística, infiltración pulmonar y opacidad pulmonar.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en pacientes que reciben selpercatinib

Elevaciones de las aminotransferasas (AST/ALT aumentadas)
Según los hallazgos de laboratorio, se notificaron elevaciones de ALT y AST en un 59,4 % y un 61 % de los pacientes, respectivamente. Las elevaciones de ALT o AST de grado 3 o 4 fueron notificadas en el 14,1 % y el 9,5 % de los pacientes respectivamente.
La mediana del tiempo hasta la aparición del primer aumento de AST fue de 4,7 semanas (rango: 0,7; 227,9) y del primer aumento de ALT de 4,4 semanas (rango: 0,9; 186,1) en LIBRETTO-001, fue de 5,1 semanas (rango: 0,7; 88,1) para el aumento de AST, 5,1 semanas (rango: 0.7; 110,9) para el amento de ALT en LIBRETTO-431; y fue de 6,1 semanas (rango: 0,1; 85,1) para el aumento de AST, 6,1 semanas (rango: 0.1; 85,1) para el aumento de ALT en LIBRETTO-531.
Se recomienda la modificación de la dosis en los pacientes que desarrollan un aumento de ALT o AST de grado 3 o 4 (ver sección 4.2).

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

En los estudios LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 y LIBRETTO-531, no se notificaron casos de *Torsade de pointes*, eventos de grado ≥3 o arritmias clínicamente significativas emergentes del tratamiento, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o aleteo ventricular. Se notificaron eventos mortales de muerte súbita y paro cardíaco en pacientes con antecedentes cardíacos significativos. Entodos los estudios, dos pacientes (0,2 %) interrumpieron el tratamiento con selpercatinib 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 837 pacientes a los que se les midió la presión arterial en el estudio LIBRETTO-001, la mediana de incremento máximo de la presión sistólica respecto al valor inicial fue de 32 mm Hg (rango: -15, +100). Los resultados de la presión arterial diastólica fueron similares, pero los aumentos fueron de menor magnitud. En LIBRETTO-001, solo el 10,3 % de los pacientes conservaron su grado inicial durante el tratamiento, el 40,7 % tuvo un aumento de 1 grado, el 38,5 % de 2 grados y el 9,8 % de 3 grados. Se notificaron casos de hipertensión como acontecimiento adverso emergente del tratamiento en el 44,8 % de los pacientes con antecedentes de hipertensión (28,2 % con grado 3, 4) y en el 41,7 % de los pacientes sin antecedentes de hipertensión (14,1 % con grado 3, 4).
En los 154 pacientes tratados con selpercatinib a los que se les midió la presión arterial en LIBRETTO-431, el 23,4 % de los pacientes tratados con selpercatinib conservaron su grado inicial durante el tratamiento, el 49,4 % tuvo un aumento de 1 grado, el 22,7 % tuvo un aumento de 2 grados y el 3,3 % tuvo un aumento de 3 grados.
En los 192 pacientes tratados con selpercatinib a los que se les midió la presión arterial en LIBRETTO-531, el 20,8 % de los pacientes tratados con selpercatinib conservaron su grado inicial durante el tratamiento, el 43,8 % tuvo un aumento de 1 grado, el 27,6 % tuvo un aumento de 2 grados y el 6,8 % tuvo un aumento de 3 grados.
En conjunto, un total de 19,8 % de los pacientes en LIBRETTO-001, 20,3 % de los pacientes en LIBRETTO-431, y 19,2 % de los pacientes en LIBRETTO-531, desarrollaron hipertensión de grado 3 (definida como presión arterial sistólica máxima superior a 160 mm Hg) emergente del tratamiento. Se notificó hipertensión de grado 4 emergente del tratamiento en el 0,1 % de los pacientes en LIBRETTO-001, y no hubo ninguna notificación en LIBRETTO-431 ni LIBRETTO-531.
Dos pacientes (0,2 %) suspendieron su tratamiento permanentemente debido a la hipertensión en LIBRETTO-001 y ninguno en LIBRETTO-431 ni LIBRETTO-531. Se recomienda la modificación de la dosis en los pacientes que desarrollan hipertensión (ver sección 4.2). Se debe suspender el tratamiento con selpercatinib de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar con el tratamiento antihipertensivo (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad
Los signos y síntomas de hipersensibilidad incluían fiebre, erupción y artralgias o mialgias con disminución simultánea de plaquetas o elevación de aminotransferasas.
En el estudio LIBRETTO 001, el 24,0 % (201/837) de los pacientes tratados con selpercatinib habían recibido previamente inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1. En un total de 5,7 % (48/837) de los pacientes que recibieron selpercatinib se produjo hipersensibilidad, incluida hipersensibilidad de grado 3 en 1,9 % (16/837) de los pacientes.
De los 48 pacientes con hipersensibilidad en LIBRRETTO-001, el 54,2 % (26/48) tenían CPNM y habían recibido previamente inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1.
La hipersensibilidad de grado 3 se produjo en el 3,5 % (7/201) de los pacientes tratados previamente con inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 en LIBRETTO-001.
En LIBRETTO-001, la mediana del tiempo de inicio fue de 1,9 semanas (rango: 0,7 a 203,9 semanas): 1,7 semanas en pacientes con inmunoterapia previa anti-PD-1/PD-L1y 4,4 semanas en pacientes que no habían sido tratados con inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1.
En el estudio LIBRETTO-431 se reclutaron pacientes con CPNM avanzado o metastásico. En un total de 1,9 % (3/158) de los pacientes que recibieron selpercatinib se produjo hipersensibilidad, incluida hipersensibilidad de grado 3 en el 0,6 % (1/158) de los pacientes. En un análisis integrado de pacientes con CPNM que recibieron selpercatinib y que fueron tratados previamente con terapia anti-PD-1/PD-L1 en los estudios LIBRETTO-001 y LIBRETTO-431 (N=205), se produjo hipersensibilidad en el 16,6 % de los pacientes, incluida hipersensibilidad ≥ grado 3 en el 5,9 % de los pacientes.
En el estudio LIBRETTO-531 se reclutaron pacientes con CMT avanzado o metastásico. En un paciente (0,5 % [1/193]) que recibió selpercatinib se produjo hipersensibilidad. Este único paciente experimentó hipersensibilidad de grado 3.
Retsevmo puede requerir la interrupción o modificación de la dosis (ver sección 4.2).

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

incluyen 4 pacientes (0,5 %) con episodios hemorrágicos mortales, dos casos de hemorragia cerebral, un caso de hemorragia en el lugar de la traqueostomía y otro caso de hemoptisis. No se reportaron episodios hemorrágicos mortales en pacientes tratados con selpercatinib en LIBRETTO-431 ni LIBRETTO-531. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 34,1 semanas (rango: 0,1 a 234,6 semanas) en LIBRETTO-001, de 16,8 semanas (rango: 1,1 a 94,1 semanas) en LIBRETTO-431, y de 10,7 semanas (rango: 1,0 a 124,1 semanas) en LIBRETTO-531.
El tratamiento con selpercatinib se debe suspender de forma permanente en los pacientes con hemorragia potencialmente mortal o hemorragia grave recurrente (ver sección 4.2).

Información adicional sobre poblaciones especiales

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

Pacientes de edad avanzada
En el estudio LIBRETTO-001, el 24,7 % de los pacientes que recibieron selpercatinib, tenían una edad entre ≥65 años y 74 años, el 8,6 % entre 75 años y 84 años y el 1,0 % ≥85 años. En el estudio LIBRETTO-431, el 26,6 % de los pacientes que recibieron selpercatinib, tenían una edad entre ≥65 años y 74 años, el 9,5 % entre 75 años y 84 años y el 1,3 % ≥85 años. En el estudio LIBRETTO-531, el 20,2 % de los pacientes que recibieron selpercatinib tenían una edad entre ≥65 años y 74 años, el 5,2 % entre 75 años y 84 años y ninguno ≥85 años de edad. La frecuencia de acontecimientos adversos graves reportados fue mayor en los pacientes entre ≥65 años y 74 años (58,0 %), 75 años y 84 años (62,5 %), y ≥ 85 años (100,0 %), que en los pacientes <65 años (46,7 %) en el LIBRETO-001 y, entre ≥65 años y 74 años (38,1 %), 75 años y 84 años (46,7 %), ≥85 años (50,0 %), que en los pacientes <65 años de edad (31,3 %) en el LIBRETO-431. En LIBRETTO-531 la frecuencia de acontecimientos adversos graves reportados fue mayor en los pacientes entre 75 y 84 años (50 %) que en los pacientes <65 años (20,8 %) y de entre 65 y 74 años (17,9 %).
En el estudio LIBRETTO-001, la frecuencia de acontecimientos adversos que condujo a la suspensión del tratamiento con selpercatinib fue mayor en los pacientes entre 65 años y 74 años (10,1 %), 75 años y 84 años (19,4 %) y ≥85 años (37,5 %), que en los pacientes <65 años (7,6 %). En el estudio LIBRETTO-431, la frecuencia de acontecimientos adversos que condujo a la suspensión del tratamiento con selpercatinib fue mayor en los pacientes entre 65 años y 74 años (14,3 %), 75 años y 84 años (20,0 %) que en los pacientes <65 años de edad (7,1 %). Ningún paciente ≥85 años de edad suspendió el tratamiento con selpercatinib a causa de acontecimientos adversos. En LIBRETTO-531, la frecuencia de acontecimientos adversos que condujo a la suspensión del tratamiento con selpercatinib fue mayor en los pacientes entre 75 años y 84 años (10 %), y ≥65 años y 74 años (7,7 %) que en los pacientes <65 años de edad (3,5 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Selpercatinib es un inhibidor del receptor tirosina quinasa RET (reordenamiento durante la transfección). Selpercatinib inhibe la forma nativa de RET y múltiples isoformas del gen RET mutadas, así como a VEGFR1 y a VEGFR3 con valores de IC50 que van de 0,92 nM a 67,8 nM. En otros ensayos enzimáticos, selpercatinib también inhibió a FGFR 1, 2 y 3 en concentraciones más altas que aún fueron clínicamente alcanzables. En un ensayo de afinidad a la concentración de 1 µM de selpercatinib, se observó una actividad de unión antagonista significativa (>50 %) para el transportador 5-HT (serotonina) (70,2 % antagonista) y el adrenorreceptor α2C (51,7 % de antagonista). La concentración de 1 µM es aproximadamente 7 veces mayor que la máxima concentración plasmática libre a la dosis eficaz de selpercatinib.
Ciertas mutaciones puntuales en el gen RET o los reordenamientos cromosómicos que implican fusiones de RET con varios genes acompañantes pueden dar lugar a proteínas de fusión quiméricas de RET activadas que pueden actuar como impulsores oncogénicos al promover la proliferación celular de las líneas celulares tumorales. En modelos tumorales *in vitro* e *in vivo*, selpercatinib demostró actividad antitumoral en células que albergaban activación constitutiva de la proteína RET resultante de fusiones y mutaciones de genes, entre ellas la RET CCDC6, la RET KIF5B, la RET V804M y la RET M918T. Además, selpercatinib mostró actividad antitumoral en ratones implantados intracranealmente con xenoinjertos de pacientes con tumor con fusión del gen RET positiva.

Propiedades farmacodinámicas

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

Eficacia y seguridad clínica

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

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

primario en el SNC, metástasis, carcinomatosis 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 ms.

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

CPNM con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo

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

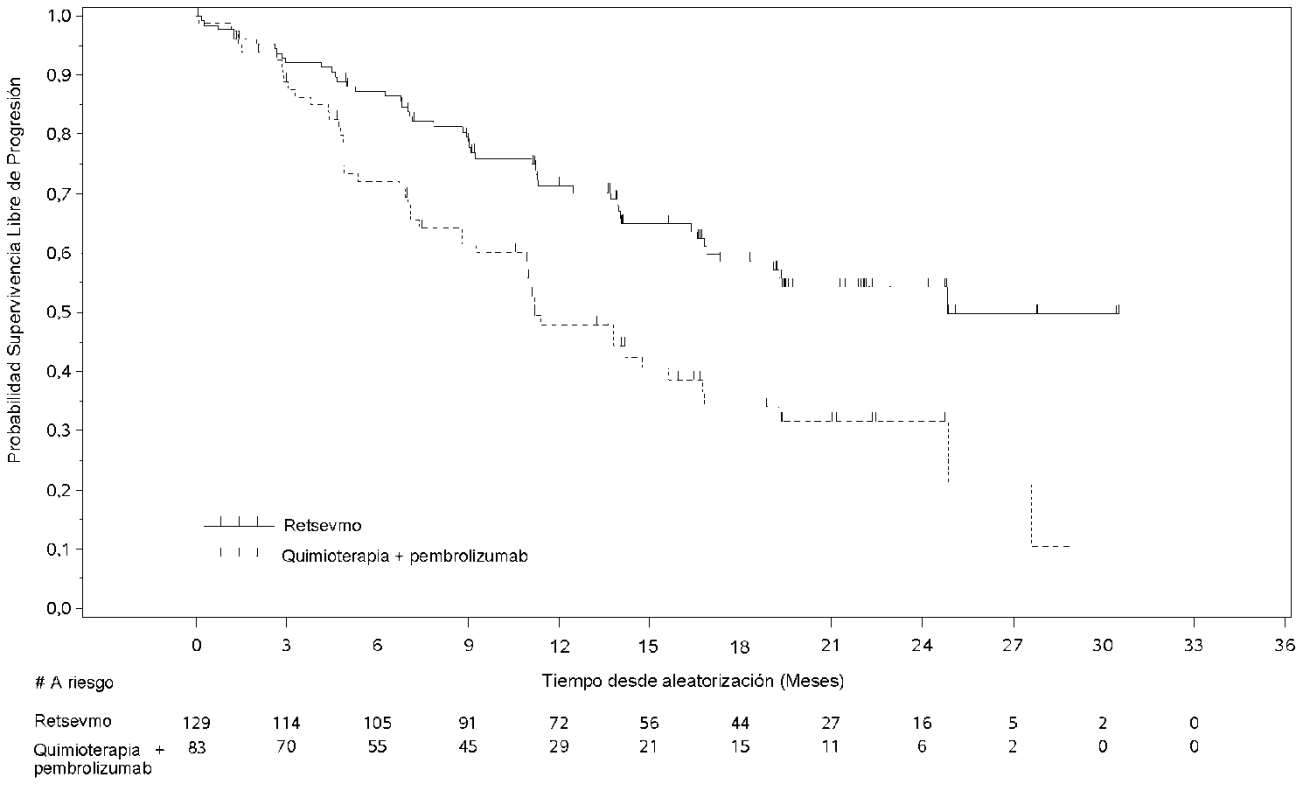
De los 261 pacientes reclutados y aleatorizados en la población del estudio LIBRETTO-431 con intención de tratar (*intention to treat*, ITT por sus siglas en inglés), 212 se estratificaron en función de si el investigador tenía la intención de que el paciente recibiera pembrolizumab (antes de la aleatorización),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

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

	Selpercatinib	**Control (quimioterapia con pemetrexed basada en platino con pembrolizumab)**
Supervivencia libre de progresión	**N = 129**	**N = 83**
Mediana [meses] (IC 95 %)	24,84 (16,89; NE)	11,17 (8,77; 16,76)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,465 (0,309; 0,699)	
Valor p del rango logarítmico estratificado	0,0002	
Tasa de PFS 24 meses (%) (IC 95 %)	54,2 (43,6; 63,6)	31,6 (20,1; 43,7)
Respuesta objetiva (RC + RP)		
% (IC 95 %)	83,7 (76,2; 89,6)	65,1 (53,8; 75,2)
n respuesta completa (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
n respuesta parcial (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Duración de la respuesta*		
Mediana [meses] (IC 95 %)	24,18 (17,94; NE)	11,47 (9,66; 23,26)
Tasa (%) de pacientes con duración de la respuesta		
24 meses (IC 95 %)	59,6 (47,5; 69,8)	22.8 (6,3; 45,5)

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no estimable, RP = respuesta parcial
*La mediana de duración del seguimiento fue de 17,97 meses (percentil 25º, 75º: 12,32; 21,03) en el grupo de selpercatinib y 14,55 meses (percentil 25º, 75º: 9,69; 20,73) en el grupo control.
Fecha de corte de los datos: 1 de mayo 2023

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



Fecha de corte de los datos: 1 de mayo 2023

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

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

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

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

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

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial
*La mediana de duración del seguimiento fue de 37,09 meses (percentil 25º, 75º: 24,0; 45,1)
Fecha de corte de los datos: 13 de enero 2023

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

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

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

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

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial
*La mediana de duración del seguimiento fue de 39,52 meses (percentil 25º, 75º: 24,6; 45,0)
Fecha de corte de los datos: 13 de enero 2023

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

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

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

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

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

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

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no estimable, RP = respuesta parcial
*La mediana de duración del seguimiento fue de 54,80 meses (percentil 25º, 75º: 32,3; 62,5)
Fecha de corte de los datos: 14 de febrero de 2025

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

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

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

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no evaluable, RP = respuesta parcial
*La mediana de duración del seguimiento fue de 33,87 meses (percentil 25º, 75 º: 12,9; 44,8)
Fecha de corte de los datos: 13 de enero de 2023

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

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

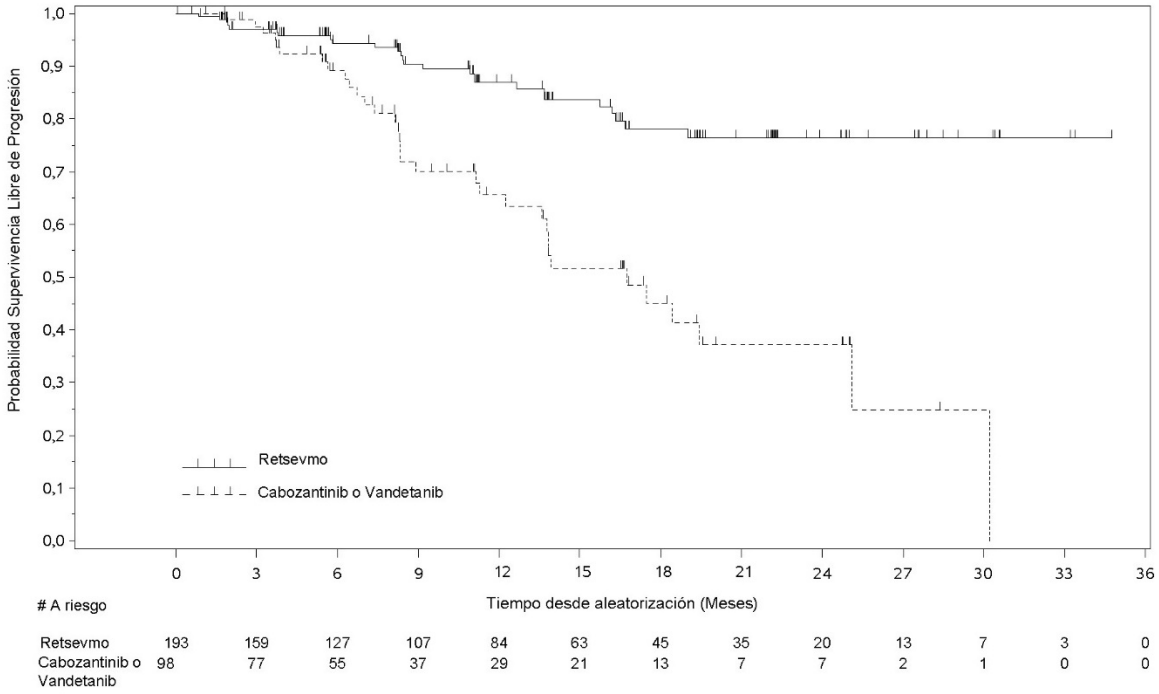
De los 291 pacientes reclutados y aleatorizados en LIBRETTO-531 para formar la población ITT, 193 fueron aleatorizados al grupo de selpercatinib, y 98 fueron aleatorizados al grupo control. De los 98 pacientes aleatorizados al grupo control, 73 fueron estratificados a cabozantinib, y 25 fueron estratificados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

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

	Selpercatinib	**Control (cabozantinib o vandetanib)**
Supervivencia libre de progresión	**N = 193**	**N = 98**
Mediana [meses] (IC 95 %)	NE (NE; NE)	16,76 (12,22; 25,10)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,280 (0,165; 0,475)	
Valor p del rango logarítmico estratificado	<0,0001	
Tasa de PFS 30 meses (%) IC 95 %	76,4 (66,5; 83,8)	24,8 (6,9; 48,3)
Supervivencia sin fracaso del tratamiento*	**N = 193**	**N = 98**
Mediana [meses] (IC 95 %)	NE (NE; NE)	13,93 (11,27; 25,10)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,254 (0,153; 0,423)	
Valor p del rango logarítmico estratificado	<0,0001	
Tasa de TFFS 30 meses (%) IC 95 %	75,8 (65,9; 83,2)	25,3 (7,2; 48,8)
Respuesta objetiva (RC + RP)		
% (IC 95 %)	69,4 (62,4; 75.8)	38,8 (29,1; 49,2)
n respuesta completa (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
n respuesta parcial (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Duración de la respuesta[#]		
Mediana [meses] (IC 95 %)	NE (NE; NE)	16,56 (10,41; NE)
Tasa (%) de pacientes con duración de la respuesta		
≥ 24 meses (IC 95 %)	79,1 (66,9; 87,2)	NE (NE; NE)

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no estimable, RP = respuesta parcial
*Supervivencia sin fracaso del tratamiento se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de: progresión radiográfica documentada de la enfermedad según RECIST 1.1, o toxicidad inaceptable que lleve a la interrupción del tratamiento según la evaluación del investigador, o muerte por cualquier causa.
[#]La mediana de duración del seguimiento fue de 11,14 meses (percentil 25º, 75º: 5,62; 16,62) en el grupo de selpercatinib y 12,81 meses (percentil 25º, 75º: 6,34; 15,51) en el grupo control.
Fecha de corte de los datos: 22 de mayo de 2023

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



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

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

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

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

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

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

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

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no evaluable, RP = respuesta parcial
*La mediana de la duración del seguimiento fue de 39,4 meses (percentil 25º, 75º: 32,3; 45,4).
Fecha de corte de los datos 13 de enero de 2023.

Cáncer medular de tiroides con mutación del gen RET previamente tratado

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

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

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

IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no evaluable, RP = respuesta parcial
*La mediana de la duración del seguimiento fue de 38,3 meses (percentil 25º, 75º: 23,0; 46,1).
Fecha de corte de los datos 13 de enero de 2023.

Otros tumores sólidos con fusión del gen RET positiva

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

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

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

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

*La mediana de la duración del seguimiento fue de 32,23 meses (percentil 25º, 75º: 13,3; 50,8)
IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, NE = no evaluable, RP = respuesta parcial
Fecha de corte de los datos 14 de febrero de 2025

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

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

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

+ indica respuesta en curso.

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

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

Fecha de corte de los datos 14 de febrero de 2025

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

Población pediátrica

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

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

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

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.
La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

Los estudios *in vitro* indican que selpercatinib no inhibe ni induce a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 en concentraciones clínicamente relevantes.
Los estudios *in vitro* indican que selpercatinib inhibe a los transportadores MATE1 y BCRP, pero no inhibe a los transportadores OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, y MATE2-K en concentraciones clínicamente relevantes. Selpercatinib puede aumentar la creatinina sérica al disminuir la secreción tubular renal de creatinina mediante la inhibición de MATE1.

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

Absorción

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

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

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

Pacientes con insuficiencia hepática
El $AUC_{0-\infty}$ de selpercatinib aumentó en un 7 % en pacientes con Child-Pugh leve y en un 32 % en pacientes con Child-Pugh moderada. Por lo tanto, la exposición a selpercatinib (AUC) en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh A y B) es comparable a la exposición en sujetos sanos cuando se administra una dosis de 160 mg.
El $AUC_{0-\infty}$ de selpercatinib aumentó en un 77 % en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Los datos clínicos sobre la seguridad de selpercatinib en pacientes con insuficiencia hepática grave son limitados. Por tanto, se recomienda la modificación de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática grave (sección 4.2).

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Toxicidad juvenil

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

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

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

Genotoxicidad

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

Mutagénesis
Selpercatinib no produjo mutaciones en un ensayo de mutagenicidad bacteriana.

Carcinogénesis

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

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

Embriotoxicidad/ Teratogenicidad

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

Toxicidad para la reproducción

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa, microcristalina
Sílice, coloidal anhidra

Cubierta de la cápsula

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

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

Composición de la tinta negra de las cápsulas

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

Óxido de hierro negro

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de plástico

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

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

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

Blíster

Retsevmo 40 mg cápsulas duras
Se presenta en blísteres de PCTFE/PVC sellados con una lámina de aluminio, dentro de un envase de cartón para el blíster, en envases de 14, 42, 56 o 168 cápsulas duras.

Retsevmo 80 mg cápsulas duras
Se presenta en blísteres de PCTFE/PVC sellados con una lámina de aluminio, dentro de un envase de cartón para el blíster, en envases de 14, 28, 56 o 112 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1527/006
EU/1/20/1527/007

EU/1/20/1527/010
EU/1/20/1527/011

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/diciembre/2025

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

Presentaciones y condiciones de prescripción y financiación
RETSEVMO 40 mg, 56 cápsulas duras. (C.N: 731358.8): P.V.L.: 5.576 €;
P.V.P.: 5.631,91 €; P.V.P. IVA: 5.857,19 €.
RETSEVMO 40 mg, 168 cápsulas duras. (C.N: 731359.5): P.V.L.: 16.729,00 €;
P.V.P.: 16.784,91 €; P.V.P. IVA: 17.456,31 €.
RETSEVMO 80 mg, 56 cápsulas duras. (C.N: 731360.1): P.V.L.: 5.576 €;
P.V.P.: 5.631,91 €; P.V.P. IVA: 5.857,19 €.
RETSEVMO 80 mg, 112 cápsulas duras. (C.N: 731361.8): P.V.L.: 11.152,00€;
P.V.P.: 11.207,91 €; P.V.P. IVA: 11.656,23 €.

Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario.

Para más información consultar *BIFIMED*: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos.