

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Retsevmo 40 mg capsule rigide  
Retsevmo 80 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Retsevmo 40 mg capsule rigide

Ciascuna capsula rigida contiene 40 mg di selpercatinib.

Retsevmo 80 mg capsule rigide

Ciascuna capsula rigida contiene 80 mg di selpercatinib.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Retsevmo 40 mg capsule rigide

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

Retsevmo 80 mg capsule rigide

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Retsevmo come monoterapia è indicato nel trattamento di adulti con:

- cancro del polmone non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) avanzato *RET* fusione-positivo non precedentemente trattati con un inibitore di *RET*

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

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

### Test RET

Prima dell'inizio del trattamento con Retsevmo, la presenza di una fusione del gene *RET* (NSCLC e cancro non-midollare della tiroide) o di mutazione (MTC) deve essere confermata da un test validato.

### Posologia

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

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

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

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

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

### *Aggiustamenti della dose*

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

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

<b>Modifiche della dose</b>	<b>Adulti e adolescenti <math>\geq</math> 50 Kg</b>	<b>Adulti e adolescenti <math>&lt;</math> 50 Kg</b>
<b>Dose iniziale</b>	160 mg due volte al giorno per via orale	120 mg due volte al giorno per via orale
<b>Prima riduzione di dose</b>	120 mg due volte al giorno per via orale	80 mg due volte al giorno per via orale
<b>Seconda riduzione di dose</b>	80 mg due volte al giorno per via orale	40 mg due volte al giorno per via orale
<b>Terza riduzione di dose</b>	40 mg due volte al giorno per via orale	Non applicabile

**Tabella 2 Modifiche della dose raccomandate a causa di reazioni avverse**

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

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

### Particolari popolazioni

#### *Anziani*

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

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

#### *Compromissione renale*

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

#### *Compromissione epatica*

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

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

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

#### Modo di somministrazione

Retsevmo è per uso orale.

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

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

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

Retsevmo deve essere somministrato 2 ore prima o 10 ore dopo l'assunzione di antagonisti del recettore H<sub>2</sub> (vedere paragrafo 4.5).

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite

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

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

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

#### Ipertensione

Nei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib è stata segnalata ipertensione (vedere paragrafo 4.8). La pressione sanguigna deve essere controllata prima di iniziare il trattamento con selpercatinib, monitorata durante il trattamento con selpercatinib e, se necessario, trattata con la terapia

antipertensiva standard. In base all'aumento dei livelli di pressione sanguigna, selpercatinib può richiedere modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2). Selpercatinib deve essere interrotto definitivamente se l'ipertensione clinicamente significativa non può essere controllata con terapia antipertensiva.

### Prolungamento dell'intervallo QT

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

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

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

### Ipotiroidismo

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

### Forti induttori del CYP3A

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

### Donne in età fertile/contraccezione nelle donne e negli uomini

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

### Fertilità

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

### Ipersensibilità

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

cutanea e artralgia o mialgia con diminuzione concomitante delle piastrine o aumento delle aminotransferasi.

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

#### Emorragie

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

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

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

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di selpercatinib

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

In vitro selpercatinib è un substrato per la glicoproteina P (*P-glycoprotein*, P-gp) e per la proteina di resistenza del cancro della mammella (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Tuttavia questi trasportatori non sembrano limitare l'assorbimento orale di selpercatinib, poiché la sua biodisponibilità è del 73% e la sua esposizione è aumentata in maniera minima dalla co-somministrazione di rifampicina, inibitore della P-gp (incremento di circa il 6,5% e 19% rispettivamente nell'AUC<sub>0-24</sub> e C<sub>max</sub> di selpercatinib).

#### *Agenti che possono aumentare la concentrazione plasmatica di selpercatinib*

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

#### *Agenti che possono diminuire la concentrazione plasmatica di selpercatinib*

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

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

#### *Substrati sensibili del CYP2C8*

Selpercatinib ha aumentato la C<sub>max</sub> e AUC di repaglinide (un substrato del CYP2C8) rispettivamente di circa il 91% e il 188%. Perciò, la co-somministrazione con substrati sensibili del CYP2C8 (per es.



odiaquina, cerivastatina, enzalutamide, paclitaxel, repaglinide, torasemide, sorafenib, rosiglitazone, buprenorfina, selexipag, dasabuvir e montelukast) deve essere evitata.

#### *Substrati sensibili del CYP3A4*

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

#### Co-somministrazione di medicinali che agiscono sul pH gastrico

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

#### Co-somministrazione con inibitori di pompa protonica

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

#### Co-somministrazione con medicinali che sono substrati di trasportatori

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

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

#### Medicinali che possono essere meno efficaci quando somministrati con selpercatinib

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

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne e negli uomini

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

devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di selpercatinib.

### Gravidanza

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

### Allattamento

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

### Fertilità

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

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

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi al farmaco (*adverse drug reactions*, ADR) più comuni ( $\geq 1,0\%$ ) sono infezione polmonare (6,6%), emorragia (3,2%), dolore addominale (2,9%), diarrea (2,0%), ipersensibilità (1,9%), vomito (1,8%), creatinina ematica aumentata (1,6%), ALT aumentata (1,3%), AST aumentata (1,3%), piressia (1,3%), stanchezza (1,2%), nausea (1,2%), cefalea (1,1%), chilotorace (1,0%) e ipertensione (1,0%).

A causa di eventi avversi emersi durante il trattamento, nel 9,6% dei pazienti è avvenuta la interruzione definitiva di Retsevmo, indipendentemente dall'attribuzione. Le ADR più comuni che hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento (3 o più pazienti) sono state ALT aumentata (0,7%), stanchezza (0,6%), AST aumentata (0,5%), bilirubina ematica aumentata (0,4%), infezione polmonare (0,4%), trombocitopenia (0,4%) ed emorragia (0,4%).

### Tabella delle reazioni avverse

Le ADR segnalate nei pazienti trattati con selpercatinib sono elencate nella tabella 3.

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

Il tempo mediano di trattamento con selpercatinib è stato di 30,09 mesi.

**Tabella 3 Reazioni avverse al farmaco in pazienti che hanno ricevuto selpercatinib come agente singolo (LIBRETTO-001; N = 837)**

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Termini MedDRA preferiti		
		Frequenza di tutti i gradi	Frequenza di grado $\geq 3$
Infezioni ed infestazioni	Infezione polmonare <sup>a</sup>	Molto comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario <sup>b</sup>	Ipersensibilità <sup>c</sup>	Comune	Comune
Patologie endocrine	Ipotiroidismo	Molto comune	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Molto comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea <sup>d</sup>	Molto comune	Comune
	Capogiro <sup>e</sup>	Molto comune	Non comune
Patologie cardiache	QT dell'elettrocardiogramma prolungato <sup>f</sup>	Molto comune	Comune*
Patologie vascolari	Ipertensione <sup>g</sup>	Molto comune	Molto comune
	Emorragia <sup>h</sup>	Molto comune	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Malattia polmonare interstiziale/polmonite <sup>i</sup>	Comune	Non comune
	Chilotorace	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea <sup>j</sup>	Molto comune	Comune
	Bocca secca <sup>k</sup>	Molto comune	-
	Dolore addominale <sup>l</sup>	Molto comune	Comune
	Stipsi	Molto comune	Non comune*
	Nausea	Molto comune	Comune*
	Vomito <sup>m j</sup>	Molto comune	Comune
	Ascite chilosa <sup>n</sup>	Comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea <sup>o</sup>	Molto comune	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema <sup>p</sup>	Molto comune	Comune
	Stanchezza <sup>q</sup>	Molto comune	Comune
	Piressia	Molto comune	Non comune*
Esami diagnostici <sup>r</sup>	AST aumentata	Molto comune	Molto comune
	ALT aumentata	Molto comune	Molto comune
	Conta linfocitaria diminuita	Molto comune	Molto comune
	Creatinina aumentata	Molto comune	Comune
	Conta dei leucociti diminuita	Molto comune	Comune
	Fosfatasi alcalina aumentata	Molto comune	Comune
	Piastrine diminuite	Molto comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Termini MedDRA preferiti		
		Frequenza di tutti i gradi	Frequenza di grado $\geq 3$
	Magnesio diminuito	Molto comune	Non comune
	Emoglobina diminuita	Molto comune	Comune
	Bilirubina totale aumentata	Molto comune	Comune
	Conta dei neutrofili diminuita	Molto comune	Comune

<sup>a</sup> L'infezione polmonare comprende polmonite, infezione polmonare, infezione polmonare da aspirazione, empiema, consolidamento polmonare, infezione pleurica, polmonite batterica, polmonite da stafilococco, polmonite atipica, ascesso polmonare, polmonite da pneumocystis jirovecii, polmonite pneumococcica e polmonite respiratoria sinciziale virale.

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

<sup>c</sup> Ipersensibilità include ipersensibilità al farmaco e ipersensibilità.

<sup>d</sup> Cefalea include cefalea, cefalea sinusale e cefalea tensiva.

<sup>e</sup> Capogiri include capogiri, vertigine, presincope e capogiri posturali.

<sup>f</sup> QT prolungato all'elettrocardiogramma include QT prolungato all'elettrocardiogramma e intervallo QT anormale all'elettrocardiogramma.

<sup>g</sup> Ipertensione include ipertensione e pressione sanguigna aumentata.

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

<sup>i</sup> Malattia polmonare interstiziale/polmonite include polmonite, polmonite da radiazione, malattia polmonare restrittiva, sindrome da distress respiratorio acuto, alveolite, bronchiolite, istiocitosi a cellule di Langerhans lesione polmonare da radiazione.

<sup>j</sup> Diarrea include diarrea, incontinenza anale, urgenza di defecazione, movimenti intestinali frequenti e ipermotilità intestinale.

<sup>k</sup> Bocca secca include bocca secca e secchezza delle mucose.

<sup>l</sup> Dolore addominale include dolore addominale, dolore addominale superiore, fastidio addominale, dolore addominale inferiore e dolore gastrointestinale.

<sup>m</sup> Vomito include vomito, conati di vomito e rigurgito.

<sup>n</sup> Ascite chilosa include ascite chilosa e ascite chilosa (MedDRA LLTs).

<sup>o</sup> Eruzione cutanea include eruzione cutanea, eruzione maculo-papulare, dermatite, esfoliazione cutanea, eruzione maculare, eruzione eritomatosa, orticaria, dermatite allergica, eruzione esfoliativa, eruzione cutanea papulare, eruzione morbilliforme, eruzione pruriginosa, eruzione cutanea vescicolare. eruzione a farfalla, eruzione follicolare, eruzione cutanea generalizzata ed esantema pustoloso.

<sup>p</sup> Edema include edema periferico, edema facciale, edema periorbitale, gonfiore del viso, edema localizzato, gonfiore periferico, edema generalizzato, edema delle palpebre, gonfiore oculare, linfoedema, edema genitale, edema scrotale, angioedema, edema oculare, edema, edema dello scroto, edema cutaneo, gonfiore, edema orbitale, edema del testicolo e tumefazione vulvovaginale.

<sup>q</sup> Stanchezza include stanchezza, astenia e malessere.

<sup>r</sup> Sulla base delle valutazioni di laboratorio. La percentuale è calcolata in base al numero di pazienti con valutazione basale e almeno una valutazione post basale come denominatore, che era 806 per la diminuzione

della conta dei linfociti, 830 per la diminuzione del magnesio, 814 per la diminuzione della conta dei neutrofili e 834 per le altre.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Innalzamento delle aminotransferasi (AST / ALT aumentate)*

Sulla base della valutazione di laboratorio, sono stati segnalati innalzamenti di ALT e AST rispettivamente nel 56,7% e 61,3% dei pazienti. Innalzamenti di grado 3 o 4 di ALT o AST sono stati segnalati rispettivamente nell'12,2% e 10,4% dei pazienti.

Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 4,7 settimane per l'aumento di AST (intervallo: 0,7; 227,9) e di 4,4 settimane per l'aumento di ALT (intervallo: 0,9; 186,1).

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

##### *Prolungamento dell'intervallo QT*

Nei 837 pazienti che hanno effettuato l'ECG, la revisione dei dati dell'ECG ha mostrato che l'8,1% dei pazienti aveva registrato un valore massimo post-basale di QTcF > 500 ms e il 21,6% dei pazienti un incremento massimo dal basale nell'intervallo QTcF > 60 ms. Al momento dell'ultima misurazione post-basale, nel 2,0% dei pazienti è stato segnalato un aumento nel valore del QTc > 60 ms.

Non sono stati segnalati casi di torsione di punta (*Torsade de pointes*), morte improvvisa, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare o flutter ventricolare correlati a selpercatinib. Un paziente (0,1%) ha interrotto il trattamento a causa del prolungamento QT.

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

##### *Iperensione*

Negli 837 pazienti nei quali è stata misurata la pressione sanguigna, l'aumento mediano massimo della pressione sistolica dal basale era di 32 mmHg (intervallo: -15, +100). Solo il 10,3% dei pazienti ha mantenuto il livello basale durante il trattamento; il 40,7% ha avuto un aumento di 1 grado, il 38,5% di 2 gradi e il 9,8% di 3 gradi. Un evento avverso di ipertensione emergente dal trattamento è stato segnalato nel 44,8% dei pazienti con storia di ipertensione (28,2% di grado 3, 4) e nel 41,7% dei pazienti senza storia di ipertensione (14,1% di grado 3, 4).

Complessivamente, un totale pari al 19,8% ha manifestato ipertensione di grado 3 emergente dal trattamento (definita come una pressione sistolica massima superiore a 160 mmHg). Iperensione di grado 4 emergente dal trattamento è stata riportata nello 0,1% dei pazienti. I risultati sulla pressione diastolica erano simili ma gli incrementi sono stati di minore entità.

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

##### *Ipersensibilità*

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

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

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

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

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

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

#### *Emorragie*

Eventi emorragici di Grado  $\geq 3$  si sono verificati nel 3,5% dei pazienti trattati con selpercatinib, inclusi 4 pazienti (0,5%) con eventi emorragici fatali, due casi di emorragia cerebrale e un caso ciascuno di emorragia dal sito di tracheostomia e di emottisi. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 34,1 settimane (intervallo: tra 0,1 e 234,6 settimane).

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

#### Informazioni aggiuntive su popolazioni particolari

##### *Pazienti pediatrici*

Nel LIBRETTO-001 vi erano 3 pazienti di età  $< 18$  anni (intervallo: 15-17 anni) con MTC con mutazione RET. Nel LIBRETTO-121 vi erano 8 pazienti di età  $< 18$  anni (intervallo: 12-17 anni) con cancro della tiroide RET fusione positivo. Non sono stati identificati risultati univoci sulla sicurezza in ragazzi di età inferiore a 18 anni .

##### *Anziani*

Nei pazienti che hanno ricevuto selpercatinib, il 24,7% era di età  $\geq 65-74$  anni, 8,6% era di età compresa tra 75 e 84 anni e l'1,0% di età  $\geq 85$  anni. La frequenza degli eventi avversi gravi è stata più alta nei pazienti di età  $\geq 65-74$  anni (58,0%), 75-84 anni (62,5%) e  $\geq 85$  anni (100,0%) rispetto ai pazienti di età  $< 65$  anni (46,7%).

La frequenza degli eventi avversi gravi che hanno portato all'interruzione di selpercatinib era più alta nei pazienti di età  $\geq 65-74$  anni (10,1%), 75-84 anni (19,4%) e  $\geq 85$  anni (37,5%) rispetto ai pazienti di età  $< 65$  anni (7,6%).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

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

(serotonina) (70,2% antagonista) e per l'adrenorecettore  $\alpha 2C$  (51,7% antagonista). La concentrazione di 1  $\mu M$  è circa 7 volte superiore alla concentrazione massima plasmatica libera della dose efficace di selpercatinib.

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

### Effetti farmacodinamici

#### *Elettrofisiologia cardiaca*

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

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

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Retsevmo è stata valutata in pazienti adulti con NSCLC avanzato RET fusione-positivo e cancro della tiroide RET fusione-positivo e in pazienti adulti e adolescenti con MTC e mutazione di RET arruolati in uno studio multicentrico di fase 1/2, in aperto, a braccio singolo: lo studio LIBRETTO-001. Lo studio era costituito da due parti: la fase 1 (incremento della dose) e la fase 2 (espansione della dose). L'obiettivo primario della fase 1 è stato determinare la dose di selpercatinib raccomandata per la fase 2. L'obiettivo primario della fase 2 è stato valutare l'attività anti-tumorale di selpercatinib attraverso la determinazione del tasso di risposta obiettiva (objective response rate, ORR), valutato da un comitato di revisione indipendente. Sono stati arruolati pazienti con patologia misurabile o non-misurabile come determinato dai criteri RECIST 1.1, con evidenza di un'alterazione del gene RET nel tumore e che avevano fallito o erano intolleranti allo standard di cura. Pazienti con metastasi al sistema nervoso centrale (SNC) erano eleggibili se stabili, mentre sono stati esclusi pazienti con tumore primario sintomatico a carico del SNC e metastasi sintomatiche, carcinomatosi leptomeningei o compressione del midollo spinale. Sono stati esclusi pazienti con alterazione driver primaria nota diversa da RET, patologia cardiovascolare in atto clinicamente significativa o anamnesi di infarto del miocardio, intervallo QTcF > 470 ms.

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

#### NSCLC RET fusione-positivo naïve al trattamento

Dei 362 pazienti con NSCLC RET fusione positivo arruolati nel LIBRETTO-001, 69 erano naïve al trattamento. L'età mediana era 63 anni (intervallo da 23 a 92 anni). Il 62,3% dei pazienti erano di sesso femminile, il 69,6% bianchi, il 18,8% asiatici, il 5,8% neri e il 69,6% non aveva mai fumato. La

maggior parte dei pazienti (98,6%), presentavano malattia metastatica all'arruolamento e il 23,2% aveva metastasi del SNC al basale, come valutato dallo sperimentatore. L'ECOG performance status è stato riportato come 0-1 (94,2%) o 2 (5,8%). Il partner di fusione più comune era il KIF5B (69,6%), seguito da CCDC6 (14,5%) e infine NCOA4 (1,4%). I risultati di efficacia per pazienti con NSCLC RET fusione positivo *naïve* al trattamento sono riassunti nella tabella 4.

**Tabella 4 Risposta obiettiva e durata della risposta**

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

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

Dati alla data di cut-off: 13 gennaio 2023.

NSCLC RET fusione positivo precedentemente trattato

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

**Tabella 5 Risposte obiettive e durata della risposta**

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

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

Dati alla data di cut-off: 13 gennaio 2023.



### Risposta del SNC nel NSCLC RET fusione-positivo

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

### Cancro della tiroide RET fusione positivo naïve al trattamento sistemico

Dei pazienti con cancro della tiroide RET fusione positivo naïve alla terapia sistemica diversa dallo iodio radioattivo e arruolati nel LIBRETTO-001, 24 pazienti hanno avuto l'opportunità di essere seguiti per almeno 6 mesi e sono stati considerati eleggibili per la valutazione dell'efficacia. L'età mediana era di 60,5 anni (intervallo (range) da 20 a 84 anni). Il 58,3% dei pazienti era di sesso maschile. Il 75% dei pazienti erano bianchi. L'ECOG performance status è stato riportato come 0-1 (95,8%) o 2 (4,2%). Il 100% dei pazienti aveva una storia di malattia metastatica. 22 dei 24 pazienti (91,7%) hanno ricevuto iodio radioattivo prima dell'arruolamento e quindi sono stati considerati refrattari allo iodio radioattivo. Le diverse istologie rappresentate nei 24 pazienti includevano: papillare (n=23) e scarsamente differenziato (n=1). Il partner di fusione più comune è stato CCDC6 (45,8%) seguito da NCOA4 (20,8%). I risultati di efficacia per i pazienti con cancro della tiroide RET fusione positivo naïve al trattamento sistemico, sono riassunti nella Tabella 6.

**Tabella 6 Risposte obiettive e durata della risposta**

	<b>Pazienti eleggibili per efficacia valutazione IRC</b>
N	24
<b>Risposta obiettiva (RC + RP)</b>	
% (95% IC)	95,8 (78,9, 99,9)
Risposta completa n (%)	5 (20,8)
Risposta parziale n (%)	18 (75,0)
<b>Durata della risposta (mesi)*</b>	
Mediana (95% IC)	NS (42,8, NS)
<b>Tasso (%) di pazienti con durata della risposta</b>	
≥ 12 mesi (95% IC)	100,0 (NS, NS)
≥ 24 mesi (95% IC)	90,9 (50,8, 98,7)

NS = non stimabile

\* La durata mediana del follow-up è stata 17,81 mesi (25°, 75° percentile: 9,2, 42,3)

Dati alla data di cut-off: 13 gennaio 2023

### Cancro della tiroide RET fusione-positivo pretrattato

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

**Tabella 7 Risposte obiettive e durata della risposta**

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

NS = non stimabile

\*La mediana della durata del follow up è stata 33,87 mesi (25°, 75° percentile: 12,9, 44,8) per Dati alla data di cut-off: 13 gennaio 2023.

*Cancro midollare della tiroide con mutazione di RET naïve al trattamento con vandetanib e cabozantinib*

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

**Tabella 8 Risposte obiettive e durata della risposta**

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

NS = non stimabile,

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

Dati alla data di cut-off: 13 gennaio 2023.

### Cancro midollare della tiroide con mutazione di RET- pretrattato

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

I risultati di efficacia nel MTC con mutazione di RET precedentemente trattato sono riassunti nella tabella 9.

**Tabella 9 Risposte obiettive e durata della risposta**

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

NS = non stimabile

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

Dati alla data di cut-off: 13 gennaio 2023

### Popolazione pediatrica

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

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

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

## Autorizzazione subordinata a condizioni

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche di selpercatinib sono state valutate in pazienti con tumore solido localmente avanzato o metastatico a cui è stato somministrato selpercatinib due volte al giorno alla dose di 160 mg, salvo diversamente specificato. L’AUC e C<sub>max</sub> di selpercatinib allo stato stazionario sono aumentate in modo proporzionale, da lineare a sovradosaggio, nell’intervallo di dose compreso tra 20 mg una volta al giorno e 240 mg due volte al giorno.

Lo stato stazionario è stato raggiunto approssimativamente entro 7 giorni e il rapporto di accumulo mediano dopo somministrazione di 160 mg di selpercatinib due volte al giorno è stato di 3,4 volte. La C<sub>max</sub> mediana di selpercatinib allo stato stazionario [coefficiente di variazione (CV%)] è stata 2 980 (53%) ng/mL e l’AUC<sub>0-24h</sub> è stata 51 600 (58%) ng\*h/mL.

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

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

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

### Assorbimento

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

### *Effetto del cibo*

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

### Distribuzione

Il volume medio (CV%) di distribuzione di selpercatinib (V<sub>ss</sub>/F) stimato dall’analisi di farmacocinetica (*pharmacokinetics*, PK) di popolazione è di 191 (69%) L a seguito di somministrazione orale di selpercatinib in pazienti adulti. Selpercatinib *in vitro* è legato per il 96% alle proteine plasmatiche dell’uomo e il legame è indipendente dalla concentrazione. Il rapporto di concentrazione sangue-plasma è dello 0,7.

### Biotrasformazione

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

## Eliminazione

La clearance media (CV%) di selpercatinib (CL/F) è di 6,0 (49%) L/h e l'emivita è di 22 ore dopo somministrazione orale di selpercatinib in pazienti adulti. Dopo somministrazione orale di una dose singola di 160 mg di selpercatinib radiomarcato con [<sup>14</sup>C] in soggetti sani, il 69% (14% immodificata) della radioattività è stato escreto per via fecale e il 24% (11,5% immodificato) è stato trovato nelle urine.

## Popolazioni particolari

### *Età, sesso e peso corporeo*

L'età (intervallo tra 15 e 90 anni) o il sesso non hanno avuto un impatto significativo sulla farmacocinetica di Retsevmo. Pazienti con un peso corporeo < 50 kg devono iniziare il trattamento con Retsevmo con una dose di 120 mg due volte al giorno, mentre i pazienti di peso ≥ 50 kg devono iniziare il trattamento con Retsevmo con una dose di 160 mg due volte al giorno.

### *Compromissione epatica*

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

L'AUC<sub>0-∞</sub> di selpercatinib è aumentata del 77% nei soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C). Esistono dati limitati sulla sicurezza di selpercatinib in pazienti con compromissione epatica severa. Per questo motivo è raccomandata la modifica della dose nei pazienti con compromissione epatica severa (paragrafo 4.2).

### *Compromissione renale*

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

### *Popolazione pediatrica*

Sulla base di limitati dati di farmacocinetica, la C<sub>max</sub> e l'AUC erano simili nei pazienti adolescenti, di età compresa tra 12 e 18 anni, e negli adulti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

## Tossicità giovanile

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

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

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

## Genotossicità

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

## Mutagenesi

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

## Carcinogenesi

Non sono stati effettuati studi a lungo termine per valutare la potenziale carcinogenicità di selpercatinib.

## Embriotossicità/teratogenicità

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

## Tossicità riproduttiva

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

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

degenerazione testicolare dose-dipendente non reversibile è stata associata a riduzione degli spermatozoi luminati nell'epididimo, a seguito di esposizione a livelli subclinici basati sull'AUC (da 0,1 a 0,4 volte l'esposizione clinica alla dose raccomandata per l'uomo).

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra

#### Involucro della capsula

*Retsevmo capsule rigide 40 mg*

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

*Retsevmo capsule rigide 80 mg*

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

#### Composizione dell'inchiostro nero delle capsule

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

##### Flacone di plastica

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

##### *Retsevmo 40 mg capsule rigide*

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

##### *Retsevmo 80 mg capsule rigide*

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

##### Confezione blister

##### *Retsevmo 40 mg capsule rigide*

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

##### *Retsevmo 80 mg capsule rigide*

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

### 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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



## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11 febbraio 2021

Data del rinnovo più recente: 05 gennaio 2024

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## ALLEGATO II

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

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

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

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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

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

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di selpercatinib nel trattamento dei pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule RET fusione-positivo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare la relazione dello studio clinico ( <i>clinical study report</i> , CSR) relativa allo studio di fase 3 J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) che confronta selpercatinib con terapia a base di platino e pemetrexed con o senza pembrolizumab, nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, non-squamoso, RET fusione-positivo. La CSR deve essere presentata entro il	31 dicembre 2024
Al fine di confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di selpercatinib nel trattamento dei pazienti con cancro midollare della tiroide con mutazione di RET, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare la relazione dello studio clinico (CSR) relativa allo studio di fase 3 J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) che confronta selpercatinib con cabozantinib o vandetanib, a seconda della scelta del medico, in pazienti con MTC in progressione, avanzato, <i>naïve</i> agli inibitori chinasi e con mutazione di RET. La CSR deve essere presentata entro il	30 settembre 2025
Al fine di confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di selpercatinib nel trattamento di pazienti con cancro della tiroide <i>RET</i> fusione positivo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati finali dello studio LIBRETTO-121.	30 giugno 2025
Al fine di confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di selpercatinib nel trattamento di pazienti con cancro della tiroide <i>RET</i> fusione positivo <i>naïve</i> al trattamento sistemico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati finali della coorte 2 dello studio pivotal LIBRETTO-001.	31 dicembre 2025