

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Retsevmo® 40 mg Hartkapseln
Retsevmo® 80 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Retsevmo 40 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 40 mg Selpercatinib.

Retsevmo 80 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 80 mg Selpercatinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln.

Retsevmo 40 mg Hartkapseln
Graue blickdichte Kapsel, 6 × 18 mm (Größe 2), auf der „Lilly“, „3977“ und „40 mg“ in schwarzer Farbe aufgedruckt ist.

Retsevmo 80 mg Hartkapseln
Blaue blickdichte Kapsel, 8 × 22 mm (Größe 0), auf der „Lilly“, „2980“ und „80 mg“ in schwarzer Farbe aufgedruckt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden
- fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit:

- fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)
- fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Retsevmo sollte von onkologisch erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

RET-Testung

Das Vorhandensein einer RET- Genmutation (MTC) oder Fusion (alle anderen Tumorarten) sollte vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo durch einen validierten Test bestätigt werden.

Dosierung

Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Retsevmo ist:

- weniger als 50 kg: 120 mg zweimal täglich.
- 50 kg oder mehr: 160 mg zweimal täglich.

Wenn der Patient sich erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte er angewiesen werden, die nächste Dosis wie ursprünglich geplant einzunehmen; eine zusätzliche Dosis sollte nicht eingenommen werden.

Die Behandlung sollte bis zum Krankheitsprogress oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

Die jeweils vorgesehene Selpercatinib Dosis sollte um 50 % reduziert werden, wenn sie parallel mit einem starken CYP3A-Inhibitor verabreicht wird. Wenn der CYP3A-Inhibitor abgesetzt wird, sollte Selpercatinib auf die Dosis erhöht werden, die vor Einnahme des Inhibitors verwendet wurde (nach 3–5 Halbwertszeiten des CYP3A-Inhibitors).

Dosisanpassungen

Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen. Die Retsevmo Dosisanpassungen sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 2

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine relevanten Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen oder der Wirksamkeit von Selpercatinib zwischen ≥ 65-jährigen und jüngeren Patienten beobachtet. Bei den ≥ 75-jährigen Patienten sind nur begrenzt Daten verfügbar.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder für dialysepflichtige Patienten liegen keine Daten vor (Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. Es ist keine Dosisanpassung für Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder moderater (Child-Pugh Klasse B) Leberfunktionseinschränkung erforderlich. Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) sollten mit 80 mg Selpercatinib zweimal täglich behandelt werden (Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Retsevmo sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht verwendet werden.

Es sind keine Daten zu Kindern oder Jugendlichen mit RET-Fusions-positiven Tumoren, mit Ausnahme des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms, verfügbar.

Retsevmo ist für eine Behandlung von RET-mutiertem MTC und RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom bei Patienten ab 12 Jahren vorgesehen (siehe Abschnitt 5.1). Zu RET-mutiertem MTC und RET Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom sind bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nur sehr begrenzt Daten verfügbar.

Patienten sollten gewichtsabhängig behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Basierend auf den Ergebnissen einer präklinischen Studie (siehe Abschnitt 5.3) müssen offene Wachstumsfugen bei jugendlichen Patienten überwacht werden. Eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Therapie sollte auf Grundlage des Schweregrads jeglicher Anomalien der Wachstumsfugen und einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung abgewogen werden.

Art der Anwendung

Retsevmo ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Kapseln sollen als Ganzes geschluckt werden (Patienten sollen die Kapsel vor dem Schlucken nicht öffnen, zerbrechen oder kauen) und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Patienten sollten die Kapseln jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit einnehmen. Im Fall einer gleichzeitigen Therapie mit einem Protonenpumpen-Inhibitor muss Retsevmo mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Retsevmo sollte 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Einnahme von H₂-Rezeptor-Antagonisten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tumorübergreifende Wirksamkeit

Der Nutzen von Selpercatinib wurde in einarmigen Studien an einer relativ kleinen Stichprobe von Patienten, deren Tumore RET-Genfusionen aufwiesen, gezeigt. Positive Wirkungen von Selpercatinib wurden auf der Grundlage von Gesamtansprechrate und Ansprechdauer bei einer begrenzten Anzahl von Tumorarten gezeigt. Die Wirkung kann abhängig von Tumorart sowie begleit-

Tabelle 1 Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei Nebenwirkungen von Retsevmo

Dosisanpassung	Erwachsene und Jugendliche ≥ 50 kg	Erwachsene und Jugendliche < 50 kg
Startdosis	160 mg zweimal täglich oral	120 mg zweimal täglich oral
Erste Dosisreduktion	120 mg zweimal täglich oral	80 mg zweimal täglich oral
Zweite Dosisreduktion	80 mg zweimal täglich oral	40 mg zweimal täglich oral
Dritte Dosisreduktion	40 mg zweimal täglich oral	nicht zutreffend

Tabelle 2 Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (ADR)		Dosisanpassung
Erhöhung von ALT oder AST	Grad 3 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen bis zum Rückgang der Toxizität auf den Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Wiedereinnahme mit einer um 2 Stufen reduzierten Dosis. • Wenn Selpercatinib mindestens 2 Wochen ohne wiederkehrende Erhöhung von ALT oder AST vertragen wurde, Erhöhung der Dosis um 1 Stufe. • Wenn Selpercatinib mindestens 4 Wochen ohne wiederkehrende Erhöhung vertragen wurde, Erhöhung der Dosis auf die Dosis, die vor dem Auftreten der Grad 3 oder Grad 4 AST- oder ALT-Erhöhung eingenommen wurde. • Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn ALT oder AST Erhöhung Grad 3 oder 4 wiederholt auftritt trotz Dosisanpassungen.
Überempfindlichkeit	Alle Grade	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen und Beginn einer Corticosteroid-Gabe von 1 mg/kg bis zum Rückgang der Toxizität (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Neustart der Selpercatinib-Gabe mit 40 mg zweimal täglich unter Weiterführung der begleitenden Steroid-Behandlung. Abbruch der Selpercatinib-Einnahme bei wiederkehrender Überempfindlichkeit. • Wenn Selpercatinib nach mindestens 7 Tagen ohne wiederkehrende Überempfindlichkeit vertragen wird, wird die Selpercatinib Dosis jede Woche schrittweise um 1 Dosis-Level erhöht, bis die Dosis erreicht ist, die vor Auftreten der Überempfindlichkeit eingenommen wurde. Ausschleichen der Steroid-Dosis, nachdem die Selpercatinib Ziel-Dosis für mindestens 7 Tage vertragen wurde.
QT-Intervall-Verlängerung	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Bei einem QTcF-Intervall von > 500 ms wird die Behandlung unterbrochen, bis das QTcF-Intervall < 470 ms ist oder zum Ausgangswert zurückkehrt (siehe Abschnitt 4.4). • Fortsetzen der Selpercatinib Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn die QT-Verlängerung nach zwei Dosisreduktionen inakzeptabel bleibt oder der Patient Anzeichen oder Symptome einer schweren Arrhythmie zeigt.
Hypertonie	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Vor Beginn der Behandlung sollte der Blutdruck des Patienten kontrolliert sein. • Selpercatinib sollte bei klinisch relevanter Hypertonie vorübergehend abgesetzt werden, bis diese mit einer antihypertensiven Therapie kontrolliert ist. Wenn klinisch indiziert, kann die Selpercatinib-Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden. (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der klinisch signifikante Bluthochdruck nicht kontrolliert werden kann.
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis. • Bei erneutem Auftreten von Ereignissen 3. Grades nach einer Dosisanpassung muss Selpercatinib dauerhaft abgesetzt werden.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib dauerhaft absetzen.
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib bis zum Abklingen aussetzen. • Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis. • Selpercatinib bei rezidivierender ILD/Pneumonitis absetzen.
	Grad 3 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib absetzen.
Andere Nebenwirkungen	Grad 3 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis. • Bei erneutem Auftreten von Ereignissen 4. Grades nach einer Dosisanpassung muss Selpercatinib dauerhaft abgesetzt werden.

tenden genomischen Veränderungen unterschiedlich stark ausgeprägt sein (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollte Selpercatinib nur angewendet werden, wenn es keine Behandlungsoptionen gibt, für die ein klinischer Nutzen gezeigt wurde, oder wenn diese Behandlungsoptionen ausgeschöpft wurden (d. h. bei nicht zufriedenstellenden Behandlungsoptionen).

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Fälle von ILD/Pneumonitis wurden bei Patienten berichtet, die mit Selpercatinib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome überwacht werden, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten. Die Behandlung mit Selpercatinib sollte unterbrochen und die Patienten sollten unverzüglich untersucht werden, wenn sie akute oder sich verschlechternde respiratorische Symptome

aufweisen, die auf eine ILD hindeuten können (z. B. Dyspnoe, Husten und Fieber). Die medizinisch notwendige Behandlung sollte entsprechend eingeleitet werden. Abhängig vom Schweregrad der ILD/Pneumonitis sollte die Selpercatinib-Dosis ausgesetzt, reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhte Alaninaminotransferasen (ALT) / Aspartataminotransferasen (AST)

Bei Selpercatinib-Patienten wurden Anstiege der ALT- und/oder AST-Werte auf Grad ≥ 3 beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). ALT und AST sollten vor Beginn der Selpercatinib-Therapie überprüft werden, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung, monatlich für die nächsten 3 Monate der Behandlung und ansonsten wenn klinisch indiziert. Basierend auf der Höhe des ALT- oder AST-Anstiegs kann eine Selpercatinib Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie

Es wurde über Hypertonie bei Selpercatinib-Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck des Patienten sollte vor und während der Selpercatinib-Behandlung überwacht und je nach Notwendigkeit mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden. Basierend auf der Erhöhung des Blutdrucks kann eine Selpercatinib-Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Wenn eine klinisch relevante Hypertonie nicht mit einer antihypertensiven Therapie kontrolliert werden kann, sollte Selpercatinib dauerhaft abgesetzt werden.

QT-Intervall-Verlängerung

Es wurde über QT-Intervall-Verlängerung bei Selpercatinib-Patienten berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Selpercatinib sollte bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Long-QT-Syndrom oder anderen klinischen Erkrankungen, die Arrhythmien prädisponieren, vorsichtig eingesetzt werden. Bevor eine

Selpercatinib-Therapie begonnen wird, sollten Patienten ein QTcF-Intervall von ≤ 470 ms und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden: nach 1 Woche Selpercatinib-Therapie, mindestens monatlich für die ersten 6 Monate und anderenfalls, wie klinisch indiziert, angepasst an die Häufigkeit von Risikofaktoren wie Durchfall, Erbrechen und/oder Übelkeit. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie sollten vor der Einleitung und während der Behandlung von Selpercatinib korrigiert werden. Überwachen Sie das QT-Intervall mit Hilfe von EKGs häufiger bei Patienten, die eine Behandlung mit begleitenden Arzneimitteln benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Möglicherweise sind Dosisunterbrechungen oder Anpassungen von Selpercatinib erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Hypothyreose

Es wurde über Hypothyreose bei Selpercatinib-Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei allen Patienten wird vor Therapiebeginn empfohlen, eine Laborkontrolle der Schilddrüsenfunktion durchzuführen. Patienten mit bereits bestehender Hypothyreose sollten vor Beginn der Selpercatinib-Behandlung gemäß der Standardtherapie behandelt werden. Alle Patienten sollten während der Behandlung mit Selpercatinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung beobachtet werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte während der Behandlung mit Selpercatinib in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Patienten, die eine Schilddrüsenfunktionsstörung entwickeln, sollten gemäß der Standardtherapie behandelt werden. Gegebenenfalls sprechen Patienten jedoch nicht ausreichend auf die Substitution mit Levothyroxin (T_4) an, da Selpercatinib die Umwandlung von Levothyroxin in Triiodthyronin (T_3) hemmen kann und eine Ergänzung mit Triiodthyronin erforderlich sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Selpercatinib vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Frauen und Männern

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Gabe von Selpercatinib eine sehr zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während und für mindestens eine Woche nach der letzten Gabe von Selpercatinib anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Fertilität

Präklinische Sicherheitserkenntnisse weisen darauf hin, dass die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Retsevmo beeinträchtigt werden kann (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3). Sowohl Männer als auch

Frauen sollten sich vor der Behandlung Rat bezüglich des Erhalts der Fertilität einholen.

Überempfindlichkeit

Es wurde über das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen bei Selpercatinib-Patienten berichtet, wobei die Mehrheit der Fälle bei NSCLC-Patienten mit einer vorangegangenen Anti-PD-1/PD-L1-Immuntherapie beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit beinhalteten Fieber, Hautausschlag und Gelenk- oder Muskelschmerzen mit gleichzeitig verminderten Blutplättchen oder erhöhten Aminotransferasen. Wenn Überempfindlichkeit auftritt, soll die Selpercatinib-Gabe unterbrochen und eine Steroid-Behandlung begonnen werden. Basierend auf der Schwere der Überempfindlichkeitsreaktion kann eine Dosisanpassung von Selpercatinib erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Die Steroid-Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient die Dosis erreicht hat, die vor Auftreten der Überempfindlichkeit eingenommen wurde, und dann ausgeschlichen werden. Selpercatinib soll bei wiederkehrender Überempfindlichkeit dauerhaft abgesetzt werden.

Hämorrhagien

Es wurde über schwere einschließlich tödlicher hämorrhagischer Ereignisse bei Selpercatinib-Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Selpercatinib muss bei Patienten mit lebensbedrohlichen oder wiederkehrenden schweren Hämorrhagien dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tumorlysesyndrom (TLS)

Unter Selpercatinib-Behandlung wurden Fälle von TLS beobachtet. Risikofaktoren für TLS sind eine hohe Tumormasse, eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz, Oligurie, Dehydratation, Hypotonie und saurer Urin. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und wie klinisch indiziert behandelt werden, und eine geeignete Prophylaxe einschließlich Flüssigkeitszufuhr sollte in Betracht gezogen werden.

Epiphysenlösung des Femurkopfes bei pädiatrischen Patienten

Bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre), die Selpercatinib erhielten, wurde über eine Epiphysenlösung des Femurkopfes berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Symptome überwacht werden, die auf eine Epiphysenlösung des Femurkopfes hinweisen, und entsprechend medizinisch sowie chirurgisch angemessen behandelt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Selpercatinib

Selpercatinib wird über CYP3A4 metabolisiert. Deshalb können Arzneimittel, die die CYP3A4-Enzymaktivität beeinflussen, die Pharmakokinetik von Selpercatinib verändern.

Selpercatinib ist *in vitro* ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP), jedoch

scheinen diese Transporter die orale Absorption von Selpercatinib nicht einzuschränken, da seine orale Bioverfügbarkeit 73 % beträgt und seine Exposition durch die parallele Verabreichung des P-gp-Inhibitors Rifampicin nur minimal erhöht wurde (Erhöhung der Selpercatinib AUC_{0-24} um etwa 6,5 % und des C_{max} -Wertes um 19 %).

Wirkstoffe, die die Selpercatinib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

Die parallele Verabreichung einer Einzeldosis 160 mg Selpercatinib mit Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte C_{max} um 30 % und die AUC von Selpercatinib um 130 %, verglichen mit der alleinigen Selpercatinib-Gabe. Wenn starke CYP3A- und/oder P-gp-Inhibitoren parallel verabreicht werden müssen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Posaconazol und Nefazodon, sollte die Selpercatinib-Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wirkstoffe, die die Selpercatinib-Plasmakonzentrationen vermindern können

Die parallele Verabreichung von Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, führte zu einem Rückgang der Selpercatinib-AUC um etwa 87 % und C_{max} um etwa 70 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von Selpercatinib. Deshalb sollte der gleichzeitige Einsatz von starken CYP3A4-Induktoren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), vermieden werden.

Auswirkungen von Selpercatinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel (Anstieg der Plasmakonzentration)

Empfindliche CYP2C8-Substrate

Selpercatinib erhöhte bei Repaglinid (einem CYP2C8-Substrat) die C_{max} um etwa 91 % und die AUC um etwa 188 %. Daher sollte eine parallele Verabreichung mit empfindlichen CYP2C8-Substraten (z. B. Odiaquin, Cerivastatin, Enzalutamid, Paclitaxel, Repaglinid, Torasemid, Sorafenib, Rosiglitazon, Buprenorphin, Selexipag, Dasabuvir and Montelukast) vermieden werden.

Empfindliche CYP3A4-Substrate

Selpercatinib erhöhte bei Midazolam (einem CYP3A4 Substrat) die C_{max} um etwa 39 % und die AUC um etwa 54 %. Daher sollte eine gleichzeitige Anwendung mit empfindlichen CYP3A4-Substraten (z. B. Alfentanil, Avanafil, Buspiron, Conivaptan, Darifenacin, Darunavir, Ebastin, Lomitapid, Lovastatin, Midazolam, Naloxegol, Nisoldipin, Saquinavir, Simvastatin, Tiplranavir, Triazolam, Vardenafil) vermieden werden.

Gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die den Magen-pH beeinflussen

Selpercatinib weist eine pH-abhängige Löslichkeit auf mit geringerer Löslichkeit bei höheren pH-Werten. Bei Gabe mehrfacher täglicher Ranitidin-Dosen (H_2 -Rezeptor-Antagonist), die 2 Stunden nach der Selpercatinib-Dosis gegeben wurden, wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede der Selpercatinib-Pharmakokinetik beobachtet.

Gleichzeitige Gabe von Protonenpumpen-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von mehrfachen täglichen Omeprazol-Dosen (einem Protonenpumpen-Inhibitor) verringerte die Selpercatinib AUC_{0-INF} und C_{max}, wenn Selpercatinib auf nüchternen Magen eingenommen wurde. Die parallele Gabe von mehrfachen täglichen Omeprazol-Dosen hat die Selpercatinib AUC_{0-INF} und C_{max} bei Einnahme von Retsevmo mit Nahrung nicht wesentlich verändert.

Gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die Transporter-Substrate sind

Selpercatinib inhibiert den renalen Transporter MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1). *In vivo* können Selpercatinib-Interaktionen mit klinisch relevanten MATE1-Substraten, wie zum Beispiel Kreatinin, auftreten (siehe Abschnitt 5.2).

Selpercatinib ist ein *in vitro* Inhibitor von P-gp und BCRP.

In vivo erhöhte Selpercatinib die C_{max} und AUC von Dabigatran, einem P-gp-Substrat, um 43 % bzw. 38 %. Daher sollte bei Einnahme eines ausgeprägten P-gp-Substrates (z. B. Fexofenadin, Dabigatranetexilat, Colchicin, Saxagliptin), insbesondere bei solchen mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Digoxin), Vorsicht geboten sein (siehe Abschnitt 5.2).

Arzneimittel, die bei gleichzeitiger Selpercatinib-Gabe weniger wirksam sein können

Selpercatinib könnte die D2-Deiodinase hemmen und dadurch die Umwandlung von Levothyroxin (T₄) in Triiodthyronin (T₃) verringern. Die Patienten könnten daher nicht ausreichend auf die Substitution mit Levothyroxin ansprechen und eine Ergänzung mit Triiodthyronin kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen und Männern

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Selpercatinib-Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollen eine effektive Kontrazeption während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Selpercatinib-Dosis anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Selpercatinib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Der Einsatz von Retsevmo in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen. Es darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Selpercatinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Retsevmo und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis eingestellt werden.

Fertilität

Beim Menschen sind keine Daten zum Effekt von Selpercatinib auf die Fertilität verfügbar. Basierend auf Erkenntnissen von Tierstudien kann die männliche bzw. weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Retsevmo beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3). Sowohl Männer als auch Frauen sollten sich vor der Behandlung Rat über den Erhalt der Fertilität einholen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Retsevmo kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sollten angewiesen werden, beim Steuern eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls während der Behandlung mit Retsevmo Müdigkeit oder Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die integrierte Häufigkeit von Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Selpercatinib Behandlung berichtet wurden, aus einer offenen, multizentrischen Phase 1/2-Studie mit Dosissteigerung (LIBRETTO-001) und aus einer offenen, multizentrischen, randomisierten Phase-3-Studie (LIBRETTO-431) sind zusammengefasst. Die häufigsten (≥ 1,0 %) schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Pneumonie (6,0 %), Hämorrhagie (2,8 %), vermindertes Natrium im Blut (2,4 %),

Bauchschmerzen (2,5 %), Diarrhö (1,7 %), Überempfindlichkeit (1,7 %), Erbrechen (1,5 %), chylöser Aszites (1,5 %), erhöhtes Kreatinin im Blut (1,4 %), Fieber (1,3 %), Nieren- und Harnwegsinfektionen (1,3 %), erhöhte ALT (1,2 %), erhöhte AST (1,2 %), Fatigue (1,1 %) und Übelkeit (1,0 %). 9,6 % der Patienten brachen die Retsevmo-Behandlung wegen während der Behandlung aufgetretener unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Kausalzusammenhang) während der Studie dauerhaft ab. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Absetzen führten (3 oder mehr Patienten), waren erhöhte ALT-Werte (0,8 %), Fatigue (0,6 %), erhöhte AST-Werte (0,4 %), erhöhtes Bilirubin im Blut (0,4 %), Pneumonie (0,3 %), Thrombozytopenie (0,3 %), Hämorrhagie (0,3 %), chylöser Aszites (0,3 %) und Überempfindlichkeit (0,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die integrierte Häufigkeit und der Schweregrad der Nebenwirkungen, die bei Patienten berichtet wurden, die in den Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-431 mit Selpercatinib behandelt wurden, sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Nebenwirkungen sind gemäß der MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit klassifiziert.

Häufigkeitsgruppen werden durch die folgende Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000), und nicht bekannt (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Die mediane Behandlungszeit mit Selpercatinib betrug 30,09 Monate für die Studie LIBRETTO-001 und 16,7 Monate für die Studie LIBRETTO-431.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 3 Nebenwirkungen bei Patienten mit Selpercatinib (N=995)

MedDRA Systemorganklasse	MedDRA Bevorzugter Begriff	Häufigkeit aller Grade	Häufigkeit von Grad ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektionen ^a	Sehr häufig	Häufig
	Pneumonie ^b	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems ^c	Überempfindlichkeit ^d	Häufig	Häufig
Endokrine Erkrankungen	Hypothyreose	Sehr häufig	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Sehr häufig	Gelegentlich
	Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^e	Sehr häufig
Herzerkrankungen	Schwindel ^f	Sehr häufig	Gelegentlich
	EKG QT-Intervall-Verlängerung ^g	Sehr häufig	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ^h	Sehr häufig	Sehr häufig
	Hämorrhagie ⁱ	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis ^j	Häufig	Gelegentlich
	Chylothorax	Häufig	Gelegentlich

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	MedDRA Bevorzugter Begriff	Häufigkeit aller Grade	Häufigkeit von Grad ≥ 3
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö ^k	Sehr häufig	Häufig
	Mundtrockenheit ^l	Sehr häufig	-
	Bauchschmerzen ^m	Sehr häufig	Häufig
	Obstipation	Sehr häufig	Gelegentlich
	Übelkeit	Sehr häufig	Häufig
	Erbrechen ⁿ	Sehr häufig	Häufig
	Stomatitis ^o	Sehr häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Chylöser Aszites ^p	Häufig	Gelegentlich
	Ausschlag ^q	Sehr häufig	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Epiphysenlösung des Femurkopfes ^r	Häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme ^s	Sehr häufig	Häufig
	Fatigue ^t	Sehr häufig	Häufig
	Fieber	Sehr häufig	Gelegentlich
Untersuchungen ^u	AST erhöht	Sehr häufig	Sehr häufig
	ALT erhöht	Sehr häufig	Sehr häufig
	Calcium erniedrigt	Sehr häufig	Häufig
	Lymphozytenzahl erniedrigt	Sehr häufig	Sehr häufig
	Albumin erniedrigt	Sehr häufig	Häufig
	Anzahl weißer Blutkörperchen erniedrigt	Sehr häufig	Häufig
	Kreatinin erhöht	Sehr häufig	Häufig
	Natrium erniedrigt	Sehr häufig	Sehr häufig
	Blutplättchen erniedrigt	Sehr häufig	Häufig
	Alkalische Phosphatase erhöht	Sehr häufig	Häufig
	Gesamtbilirubin erhöht	Sehr häufig	Häufig
	Magnesium erniedrigt	Sehr häufig	Gelegentlich
	Hämoglobin erniedrigt	Sehr häufig	Häufig
	Neutrophilenzahl erniedrigt	Sehr häufig	Häufig
Kalium erniedrigt	Sehr häufig	Häufig	

- ^a Harnwegsinfektionen umfassen Harnwegsinfektionen, Blasenentzündungen, Urosepsis, Escherichia-Harnwegsinfektionen, Escherichia-Pyelonophritis, Niereninfektionen, Nitrit im Urin, Pyelonophritis, Urethritis, bakterielle Harnwegsinfektionen, urogenitale Pilzinfektionen.
- ^b Pneumonie umfasst Lungenentzündung, Lungeninfektionen, Aspirationspneumonie, Empyem, Lungenkonsolidierung, Pleurainfektion, bakterielle Lungenentzündung, Lungenentzündung durch Staphylokokken, atypische Lungenentzündung, Lungenabszess, Lungenentzündung durch Pneumocystis-jirovecii, Lungenentzündung durch Pneumokokken und respiratorische synzytiale virale Lungenentzündung.
- ^c Überempfindlichkeitsreaktionen waren durch einen makulopapulösen Ausschlag gekennzeichnet, häufig mit vorangegangenem Fieber und assoziierten Gelenk- bzw. Muskelschmerzen während des ersten Behandlungszyklus des Patienten (typischerweise zwischen Tag 7 und 21).
- ^d Überempfindlichkeit umfasst Arzneimittel-Überempfindlichkeit und Überempfindlichkeit.
- ^e Kopfschmerzen umfasst Kopfschmerzen, Sinus-Kopfschmerzen und Spannungs-Kopfschmerzen.
- ^f Schwindel umfasst Schwindel, Vertigo, Präsynkope und posturaler Schwindel.
- ^g EKG QT-Intervall-Verlängerung umfasst EKG QT-Intervall-Verlängerung und anormales EKG QT-Intervall.
- ^h Hypertonie umfasst Hypertonie und erhöhten Blutdruck.
- ⁱ Hämorrhagie umfasst Epistaxis, Hämoptyse, Prellung, Hämaturie, rektale Blutung, Vaginalblutung, Hirnblutung, traumatisches Hämatom, Blut im Urin, konjunktivale Blutung, Ekchymose, Zahnfleischblutung, Hämatochezie, Petechien, Blutblase, spontane Hämatome, Abdominalwand-Hämatom, Analblutung, Angina bullosa haemorrhagica, disseminierte intravasculäre Koagulation, Augenblutung, Magenblutung, gastrointestinale Blutung, intrakranielle Blutung, subkutane Blutung, haemorrhoidale Blutung, Leber-Hämatom, intraabdominale Blutung, Mundblutung, Speiseröhrenblutung, Beckenhämatom, periorbitales Hämatom, periorbitale Blutung, Rachenblutung, Lungenkontusion, Purpura, retroperitoneales Hämatom, Hautblutung, Subarachnoidalblutung, Divertikelblutung, Augenhämatom, Hämatemesis, Hämorrhagie, hämorrhagischer Schlaganfall, Leberblutung, Larynxblutung, Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt, Meläna, Menorrhagie, okkultes Blut positiver Test, postprozedurale Blutung, postmenopausale Blutung, Netzhautblutung, Skleralblutung, subdurale Blutung, traumatischer Hämorthorax, Tumorblutung, Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt, Uterusblutung und Hämatom an der Gefäßpunktionsstelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Patienten, die Selpercatinib erhalten

Aminotransferase-Erhöhen (AST/ALT erhöht)

Aufgrund von Labormessungen, sowohl in der LIBRETTO-001 als auch LIBRETTO-431 Studie, wurden ALT-Erhöhen bei 60,5 % und AST-Erhöhen bei 63,7 % der Patienten berichtet. ALT- oder AST-Erhöhen Grad ≥ 3 wurden bei 13,6 % bzw. 10,3 % der Patienten berichtet.

Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug in LIBRETTO-001 für den AST-Anstieg 4,7 Wochen (Spanne: 0,7; 227,9) und für den ALT-Anstieg 4,4 Wochen (Spanne: 0,9; 186,1). In LIBRETTO-431 betrug sie für den AST-Anstieg 5,1 Wochen (Spanne: 0,7; 88,1) und für den ALT-Anstieg 5,1 Wochen (Spanne: 0,7; 110,9).

Eine Dosisanpassung wird für Patienten empfohlen, die eine ALT- oder AST-Erhöhen mit dem Schweregrad 3 oder 4 entwickeln (siehe Abschnitt 4.2).

QT-Intervall-Verlängerung

Bei den 837 Patienten in der Studie LIBRETTO-001, bei denen ein EKG durchgeführt wurde, zeigte die Überprüfung der Daten, dass 8,1 % der Patienten einen maximalen QTcF-Wert von > 500 ms nach dem Ausgangswert hatten, und 21,6 % der Patienten hatten eine maximale Erhöhung des QTcF-Intervalls um > 60 ms zum Ausgangswert. Zum Zeitpunkt der letzten Messung wurde ein Anstieg des QTc-Wertes um > 60 ms bei 2,0 % der Patienten in LIBRETTO-001 berichtet. Von den 156 Patienten in LIBRETTO-431, bei denen ein EKG durchgeführt wurde, hatten 5,1 % der Patienten einen maximalen QTcF-Wert von > 500 ms nach dem Ausgangswert, und 16,7 % der Patienten hatten einen maximalen Anstieg der QTcF-Intervalle um > 60 ms zum Ausgangswert.

In den Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-431 gab es keine Berichte über Torsades de Pointes, Ereignisse des Grades ≥ 3 oder klinisch signifikante behandlungsbedingte Arrhythmien, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder Kammerflattern. Fatale Ereignisse wie plötzlicher Tod und Herzstillstand wurden bei Patienten mit signifikanter kardialer Vorgeschichte berichtet. In LIBRETTO-001 und LIBRETTO-431 brachen insgesamt zwei Patienten (0,2 %) die Behandlung mit Selpercatinib aufgrund einer QT-Verlängerung ab. Für Retsevmo ist möglicherweise eine Dosisunterbrechung oder -änderung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Hypertonie

Bei den 837 Patienten in der Studie LIBRETTO-001, bei denen Blutdruckmessungen durchgeführt wurden, betrug der mediane maximale Anstieg gegenüber dem systolischen Ausgangs-Blutdruck 32 mm Hg (Spanne: -15; + 100). Die Ergebnisse des diastolischen Blutdrucks waren ähnlich, aber die Anstiege waren von geringerem Ausmaß. In LIBRETTO-001 blieb der Ausgangs-Schweregrad während der Behandlung bei nur 10,3 % der Patienten unverändert, 40,7 % hatten eine Erhöhung um einen Grad, 38,5 % um zwei Grade und 9,8 % um drei Grade. Ein während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis einer

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

- j Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis umfasst Pneumonitis, Strahlenpneumonitis, restriktive Lungenerkrankung, akutes Atemnotsyndrom, Alveolitis, Bronchiolitis, Langerhans-Zell-Histiozytose und Strahlenschädigung der Lunge.
- k Diarrhö umfasst Diarrhö, Analinkontinenz, Stuhl drang, häufiger Stuhlgang und gastrointestinale Hypermotilität.
- l Mundtrockenheit umfasst Mundtrockenheit und trockene Mundschleimhaut.
- m Bauchschmerzen umfasst Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden, Unterbauchschmerzen und Magen-Darm-Schmerzen.
- n Erbrechen umfasst erbrechen, Würgen und Aufstoßen.
- o Stomatitis umfasst Stomatitis, Geschwüre im Mund, Schleimhautentzündungen, Blasenbildung an der Mundschleimhaut.
- p Chylöser Aszites umfasst chylöser Aszites und Aszites chylös (MedDRA LLTs).
- q Ausschlag umfasst Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Dermatitis, Exfoliation der Haut, makulöser Ausschlag, erythematöser Ausschlag, Urtikaria, allergische Dermatitis, exfoliativer Ausschlag, papulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, juckender Ausschlag, vesikulärer Ausschlag, Schmetterlingsausschlag, follikulärer Ausschlag, generalisierter Ausschlag und pustulöser Ausschlag.
- r Eine Epiphysenlösung des Femurkopfes wurde bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre), die mit Selpercatinib behandelt wurden (n = 47), häufig beobachtet (6,4 %).
- s Ödeme umfasst periphere Ödeme, Gesichtsoedeme, periorbitale Ödeme, Gesichtsschwellungen, lokalisierte Ödeme, periphere Schwellungen, generalisierte Ödeme, Augenlidödeme, Augenschwellungen, Lymphödeme, Ödeme im Genitalbereich, Schwellung des Hodensacks, Angioödem, Augenödeme, Ödeme, Ödeme im Hodensack, Hautödeme, Schwellungen, orbitale Ödeme, Hodenschwellung und vulvovaginale Schwellung.
- t Fatigue beinhaltet Fatigue, Asthenie und Unwohlsein (Malaise).
- u Basierend auf Labormessungen. Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und mindestens einem nachfolgenden Wert im Nenner berechnet.

Hypertonie wurde bei 44,8 % der Patienten mit hypertoner Vorgeschichte (28,2 % mit Grad 3 oder 4) und bei 41,7 % der Patienten ohne hypertone Vorgeschichte (14,1 % mit Grad 3 oder 4) berichtet.

Von den 154 mit Selpercatinib behandelten Patienten, bei denen der Blutdruck in LIBRETTO-431 gemessen wurde, behielten 23,4 % ihren Ausgangswert während der Behandlung bei, 49,4 % hatten eine Erhöhung um einem Grad, 22,7 % hatten eine Erhöhung um zwei Graden und 3,3 % hatten eine Erhöhung um drei Graden.

Insgesamt wiesen in LIBRETTO-001 19,8 % eine behandlungsbedingte Grad 3 Hypertonie auf (definiert als maximaler systolischer Blutdruck von mehr als 160 mm Hg) und in LIBRETTO-431 wiesen insgesamt 20,3 % eine behandlungsbedingte Hypertonie Grad 3 auf. Eine während der Behandlung aufgetretene Hypertonie vom Grad 4 wurde bei 0,1 % der Patienten in LIBRETTO-001 und bei keinen Patienten in LIBRETTO-431 berichtet.

Zwei Patienten (0,2 %) brachen in LIBRETTO-001 die Behandlung aufgrund von Bluthochdruck dauerhaft ab, in LIBRETTO-431 war es kein Patient. Bei Patienten, die eine Hypertonie entwickeln, wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Selpercatinib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine klinisch signifikante Hypertonie mit einer antihypertensiven Therapie nicht kontrolliert werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeit

Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit beinhalteten Fieber, Hautausschlag und Gelenk- oder Muskelschmerzen mit gleichzeitig verminderten Blutplättchen oder erhöhten Aminotransferasen.

In der Studie LIBRETTO-001 hatten 24,0 % (201/837) der Selpercatinib-Patienten zuvor eine Anti-PD-1/PD-L1-Immuntherapie erhalten. Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei insgesamt 5,7 % (48/837) der Selpercatinib-Patienten auf, wobei 1,9 % (16/837) einen Schweregrad 3 entwickelten.

Von den 48 Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion in LIBRETTO-001 hatten 54,2 % (26/48) ein NSCLC mit einer vorangegangenen Anti-PD-1/PD-L1-Immuntherapie.

Ein Schweregrad 3 trat bei 3,5 % (7/201) der Patienten auf, die zuvor eine Anti-PD-1/PD-L1 Immuntherapie in LIBRETTO-001 erhalten hatten.

In LIBRETTO-001 betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 1,9 Wochen (Spanne: 0,7 bis 203,9 Wochen). Bei Patienten mit einer vorangegangenen Anti-PD-1/PD-L1-Immuntherapie lag dieser Wert bei 1,7 Wochen und bei 4,4 Wochen bei Patienten, die Anti-PD-1/PD-L1-Immuntherapie-naiv waren.

In der Studie LIBRETTO-431 wurden Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC aufgenommen. Eine Überempfindlichkeit trat bei insgesamt 1,9 % der Patienten (3/158) auf, die Selpercatinib erhielten, einschließlich einer Überempfindlichkeit des Grades 3 bei 0,6 % der Patienten (1/158). In einer integrierten Analyse von Patienten mit NSCLC, die Selpercatinib erhielten und zuvor mit einer Anti-PD-1/PD-L1-Therapie behandelt wurden, trat gemäß den Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-431 (N=205) bei 16,6 % der Patienten eine Überempfindlichkeit auf, einschließlich einer Überempfindlichkeit \geq Grad 3 bei 5,9 % der Patienten.

Für Retsevmo ist möglicherweise eine Dosisunterbrechung oder -änderung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Hämorrhagien

Hämorrhagische Ereignisse \geq Grad 3 sind bei 2,9 % der mit Selpercatinib behandelten Patienten sowohl in der Studie LIBRETTO-001 als auch LIBRETTO-431 aufgetreten. Davon hatten 4 Patienten (0,5 %) in LIBRETTO-001 fatale hämorrhagische Ereignisse, von denen zwei eine zerebrale Hämorrhagie erlitten und jeweils einer eine Tracheostomie-Blutung bzw. eine Hämoptyse erlitt. In LIBRETTO-431 wurden keine tödlichen hämorrhagischen Ereignisse berichtet. Die mediane Zeit bis zum

Auftreten betrug 34,1 Wochen (Spanne: 0,1 Wochen bis 234,6 Wochen) in LIBRETTO-001 und 16,8 Wochen (Spanne 1,1 bis 94,1 Wochen) in Studie LIBRETTO-431. Selpercatinib sollte bei Patienten mit lebensbedrohlicher oder wiederkehrender schwerer Hämorrhagie dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Zusätzliche Informationen über spezielle Populationen

Kinder und Jugendliche

In LIBRETTO-001 wurden 3 Patienten < 18 Jahre (Spanne: 15–17) mit RET-mutiertem MTC eingeschlossen. In LIBRETTO-121 wurden 8 Patienten < 18 Jahre (Spanne 12–17) mit RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen. Bei Patienten unter 18 Jahren, die mit Selpercatinib behandelt wurden, wurde von Fällen einer Epiphysenlösung des Femurkopfes berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden keine sonstigen, für die Gruppe der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren spezifischen Nebenwirkungen identifiziert.

Ältere Patienten

In der Studie LIBRETTO-001 waren Patienten, die Selpercatinib erhielten, zu 24,7 % zwischen 65 und 74 Jahre alt, zu 8,6 % zwischen 75 und 84 Jahren und zu 1,0 % 85 Jahre oder älter. In der Studie LIBRETTO-431 waren zu 26,6 % zwischen 65 und 74 Jahre alt, zu 9,5 % zwischen 75 bis 84 Jahren und zu 1,3 % 85 Jahre oder älter. Die Häufigkeit der gemeldeten schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse war in LIBRETTO-001 in den Altersgruppen von 65 bis 74 Jahren (58,0 %), 75 bis 84 Jahren (62,5 %) und \geq 85 Jahren (100,0 %) größer als bei Patienten im Alter von < 65 Jahren (46,7 %); in LIBRETTO-431 war sie in den Altersgruppen \geq 65 bis 74 Jahren (38,1 %), 75 bis 84 Jahren (46,7 %), \geq 85 Jahren (50,0 %) und < 65 Jahren (31,3 %).

Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse in der Studie LIBRETTO-001, die zum Abbruch von Selpercatinib führten, war in den Altersgruppen von 65 bis 74 Jahren (10,1 %), 75 bis 84 Jahren (19,4 %) und \geq 85 Jahren (37,5 %) größer als bei Patienten im Alter von < 65 Jahren (7,6 %). Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse in der Studie LIBRETTO-431, die zum Abbruch von Selpercatinib führten, war in den Altersgruppen von 65 bis 74 Jahren (14,3 %), 75 bis 84 Jahren (20,0 %) höher als bei Patienten im Alter von < 65 Jahren (7,1 %). Bei keinem Patienten im Alter von \geq 85 Jahren wurde die Behandlung mit Selpercatinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung wurden nicht festgestellt. Im Falle einer vermuteten Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX22

Wirkmechanismus

Selpercatinib ist ein Inhibitor der RET (rearranged during transfection) Rezeptor-Tyrosin-Kinase. Selpercatinib inhibierte den RET-Wildtyp, mehrere mutierte RET-Isoformen und VEGFR1 und VEGFR3 mit IC₅₀-Werten im Bereich von 0,92 nM bis 67,8 nM. In anderen Enzym-Assays inhibierte Selpercatinib bei höheren Konzentrationen, die klinisch noch erreichbar waren, auch FGFR 1, 2 und 3. In einem Bindungs-Assay bei einer Konzentration von 1 µM Selpercatinib wurde eine signifikante Antagonist-Bindungsaktivität (> 50 %) für den 5-HT (Serotonin) Transporter (70,2 % Antagonist) und α₂C Adrenorezeptor (51,7 % Antagonist) beobachtet. Die Konzentration von 1 µM ist etwa 7-fach höher als die maximale freie Plasmakonzentration der wirksamen Selpercatinib-Dosis.

Bestimmte Punktmutationen in RET oder chromosomale Rearrangements, wie z. B. in-frame RET-Fusionen mit verschiedenen Partnern, können zur Bildung von konstitutiv aktivierten, chimären RET-Fusionsproteinen führen, die als onkogene Treiber durch Förderung der Zellproliferation von Tumorzelllinien wirken können. In *in vitro* und *in vivo* Tumormodellen zeigte Selpercatinib Antitumor-Aktivität in Zellen, die eine konstitutive Aktivierung des RET-Proteins infolge von Genfusionen und Mutationen aufweisen, wie z. B. CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M und RET M918T. Außerdem zeigte Selpercatinib bei Mäusen, denen intrakraniell ein vom Patienten stammender RET-Fusions-positiver Tumor implantiert wurde, eine Antitumor-Aktivität.

Pharmakodynamische Wirkungen

Herz-Elektrophysiologie

In einer ausführlichen QT-Studie mit positiver Kontrolle bei 32 gesunden Probanden wurde bei Selpercatinib-Konzentrationen, die denen ähnelten, die unter einem therapeutischen Dosierungsplan beobachtet wurden, keine große Änderung (das heißt > 20 ms) des QTcF-Intervalls festgestellt. Eine Expositions-Reaktions-Analyse zeigte, dass supra-therapeutische Konzentrationen zu einem Anstieg der QTc > 20 ms führen können. Bei Patienten, die Selpercatinib erhielten, wurde über eine QT-Intervall-Verlängerung berichtet. Deshalb kann bei Patienten eine Dosisunterbrechung oder -änderung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Retsevmo wurde bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, RET-

Fusions-positivem Schilddrüsen-Karzinom und anderen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren ausgewertet und bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit RET-mutiertem MTC in einer multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Phase 1/2 Studie, LIBRETTO-001, untersucht. Die Wirksamkeit von Retsevmo bei RET-Fusions-positivem NSCLC wurde in der Phase-3-Studie LIBRETTO-431 bestätigt (siehe Abschnitt Therapienaives RET-Fusions-positives NSCLC).

Die Studie LIBRETTO-001 umfasste zwei Teile: Phase 1 (Dosis-Eskalation) und Phase 2 (Dosis-Erweiterung). Das Hauptziel des Phase 1-Teils war es, die empfohlene Phase 2 Selpercatinib-Dosis zu ermitteln. Das Hauptziel des Phase 2-Teils war es, die Antitumor-Aktivität von Selpercatinib durch Gesamtansprechraten-Bestimmung zu beurteilen, wie durch eine unabhängige Kommission beurteilt. Es wurden Patienten mit nach RECIST 1.1 messbaren oder nicht-messbaren Erkrankungen, mit Nachweis einer RET-Genveränderung im Tumor eingeschlossen. Patienten mit stabilen ZNS-Metastasen waren einschussfähig, während Patienten mit symptomatischem, primärem ZNS-Befall bzw. Metastasen, leptomeningealer Karzinomatose oder Rückenmarks-Kompression ausgeschlossen waren. Patienten mit bekannter primärer non-RET Treiberalteration wurden ausgeschlossen. Auch Patienten mit klinisch signifikanten, aktiven Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder erlittenem Herzinfarkt, QTcF-Intervall > 470 ms waren ausgeschlossen.

Patienten im Phase 2-Teil der Studie erhielten Retsevmo 160 mg zweimal täglich bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis ein Fortschreiten der Erkrankung auftrat. Die Identifikation einer RET-Genveränderung wurde prospektiv in lokalen Laboratorien unter Verwendung von NGS (Next-Generation Sequencing), PCR (Polymerase-Kettenreaktion) oder FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) ermittelt. Als primärer Parameter für die Wirksamkeit wurde die Gesamtansprechrate (ORR) gemäß RECIST v1.1 verwendet, die von einem verblindeten, unabhängigen Review Committee (IRC) bewertet wurde. Zu den sekundären Parametern für die Wirksamkeit gehörten die Dauer des Ansprechens (DOR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Therapienaives RET-Fusions-positives NSCLC

LIBRETTO-431

Die Wirksamkeit von Retsevmo bei RET-Fusions-positivem NSCLC wurde in LIBRETTO-431 bestätigt, einer Phase 3 multizentrischen, randomisierten, offenen Vergleichsstudie, in der Selpercatinib mit einer platinbasierten und Pemetrexed-Therapie mit oder ohne Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-Fusions-positivem NSCLC verglichen wurde. Erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ohne vorherige systemische Therapie der metastasierenden Erkrankung waren geeignet. Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhielten, und die

letzte Dosis der systemischen Behandlung mindestens 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen wurde, waren ebenfalls geeignet. Die Patienten erhielten zweimal täglich 160 mg Selpercatinib (Anfangsdosis) oder eine platinbasierte und Pemetrexed-Therapie mit oder ohne Pembrolizumab. Die Patienten wurden wie folgt eingeteilt: nach geografischer Region (Ostasien vs. anderenorts), Status in Bezug auf die vom Prüfarzt beurteilten Hirnmetastasen zu Studienbeginn (nicht vorhanden oder unbekannt vs. vorhanden) und ob der Prüfarzt (vor der Randomisierung) beabsichtigt hatte, den Patienten mit oder ohne Pembrolizumab zu behandeln. Der primäre Parameter für die Wirksamkeit war das PFS gemäß RECIST 1.1 von BICR (Blinded Independent Central Review). Zu den sekundären Parametern für die Wirksamkeit gehörten OS, ORR/DOR/DCR durch BICR, intrakranielle ORR/DOR durch BICR und Zeit bis zur Verschlechterung der Lungensymptome durch NSCLC-SAQ.

Von den 261 Patienten, die in die Studie LIBRETTO-431 Intention to Treat (ITT)-Population aufgenommen und randomisiert wurden, wurden 212 danach eingeteilt, ob der Prüfarzt eine Pembrolizumab Therapie für den Patienten (vor der Randomisierung) vorgesehen hätte, um die ITT-Pembrolizumab-Population zu bilden. In der ITT-Pembrolizumab-Population erhielten 129 Patienten Selpercatinib, während 83 eine platinbasierte Pemetrexed-Chemotherapie mit Pembrolizumab erhielten. Das mediane Alter der Patienten in der ITT-Pembrolizumab-Population betrug 61,5 Jahre (Spanne 31 bis 84 Jahre). 53,3 % der Patienten waren weiblich. 41,3 % der Patienten waren Weiße, 56,3 % Asiaten, 1 % Schwarze. 67,9 % waren nie Raucher. In der ITT-Pembrolizumab-Population hatten 93 % eine metastasierende Erkrankung und 20,3 % der Patienten hatten zu Studienbeginn ZNS-Metastasen. Der ECOG-Performancestatus wurde als 0-1 (96,7 %) oder 2 (3,3 %) angegeben. Der häufigste Fusionspartner war KIF5B (44,8 %), gefolgt von CCDC6 (9,9 %). Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, nämlich die Verbesserung des PFS sowohl in der ITT-Pembrolizumab- als auch in der ITT-Population. Die primären Wirksamkeitsergebnisse für die ITT-Pembrolizumab-Population bei behandlungsnaiven Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 1 auf Seite 8

Das OS war zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse nicht ausgereift (40 Ereignisse, die in beiden Armen beobachtet wurden). Die Zensurrate betrug 80,6 % im Selpercatinib-Arm und 81,9 % im Kontrollarm, und die Ergebnisse können aufgrund von Cross-Over verfälscht werden. In der ITT-Pembrolizumab-Population betrug die OS HR 0,961 ([95 % CI: 0,503; 1,835]; p = 0,9033).

In der ITT-Pembrolizumab-Population verzögerte Selpercatinib die Zeit bis zur Verschlechterung der von Patienten berichteten NSCLC-Symptome signifikant, gemessen anhand des Gesamtscores des NSCLC-

Symptom Assessment Questionnaire (≥ Anstieg um 2 Punkte) im Vergleich zur Kontrollgruppe (HR 0,34 [95 % CI: 0,20; 0,55]; die mediane Zeit wurde für den Selpercatinib-Arm nicht erreicht gegenüber 1,9 Monaten [95 % CI: 0,7; 6,6]) für den Kontrollarm. Darüber hinaus verzögerte Selpercatinib signifikant die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit und hielt die allgemeine Lebensqualität im Laufe der Zeit aufrecht.

LIBRETTO-001

Von den 362 RET-Fusions-positiven NSCLC-Patienten, die in LIBRETTO-001 eingeschlossen wurden, waren 69 therapienaiv. Das mediane Alter betrug 63 Jahre (23 bis 92 Jahre). 62,3% der Patienten waren weiblich. 69,6% der Patienten waren Weiße, 18,8% Asiaten, 5,8% Schwarze und 69,6% waren Nie-Raucher. Die meisten Patienten (98,6%) hatten bei Studieneinschluss eine metastasierte Erkrankung; 23,2% hatten nach Aussage des Prüfarztes zur Baseline ZNS-Metastasen. Der ECOG-Performancestatus wurde mit 0–1 (94,2%) oder 2 (5,8%) angegeben. Der häufigste Fusionspartner war KIF5B (69,6%), gefolgt von CCDC6 (14,5%) und dann NCOA4 (1,4%). Die Ergebnisse der Wirksamkeit von therapienaiven Patienten mit RET-Fusions-positiven NSCLC sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 5

Vorbehandeltes RET-Fusions-positives NSCLC

Insgesamt 247 Patienten hatten zuvor eine platinbasierte Chemotherapie in der Studie LIBRETTO-001 erhalten. Das mediane Alter betrug 61 Jahre (23 bis 81 Jahre). 56,7% der Patienten waren weiblich. 43,7% der Patienten waren Weiße, 47,8% Asiaten, 4,9% Schwarze und 66,8% waren Nie-Raucher. Die meisten Patienten (98,8%) hatten bei Studieneinschluss eine metastasierte Erkrankung; 31,2% hatten nach Aussage des Prüfarztes zur Baseline ZNS-Metastasen. Der häufigste Fusionspartner war KIF5B (61,9%), gefolgt von CCDC6 (21,5%) und dann NCOA4 (2,0%). Die mediane Anzahl systemischer Vortherapien betrug 2 (Spanne 1–15) und 43,3% (n = 107/247) hatten 3 oder mehr systemische Vortherapien erhalten; dies waren Anti-PD1/PD-L1-Therapien (58,3%), Multikinase-Inhibitoren (MKI) (31,6%) und Taxane (34,8%); 41,3% hatten andere systemische Therapien. Die Ergebnisse der Wirksamkeit von vorbehandelten Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 9

ZNS Ansprechen in RET-Fusions-positivem NSCLC

In der Studie LIBRETTO-431 betrug die mit BICR beurteilte ZNS ORR bei den 17 mit Selpercatinib behandelten Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn 82,4% (14/17; 95% CI: 56,6; 96,2) gegenüber 58,3% (7/12; 95% CI: 27,7 bis 84,4) bei den 12 Patienten im Kontrollarm der ITT-Pembrolizumab-Population. Komplette Remissionen wurden bei 6/17 der Patienten (35,3%) im Selpercatinib-Arm

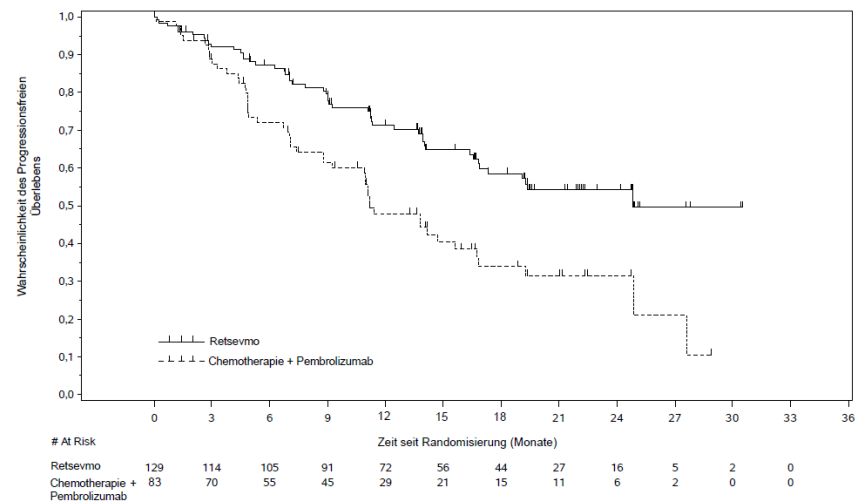
Tabelle 4 LIBRETTO-431: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten (BICR-Bewertung, ITT-Pembrolizumab-Population)

	Selpercatinib	Kontrolle (platinbasierte Pemetrexed-Chemotherapie mit Pembrolizumab)
Progressionsfreies Überleben	N = 129	N = 83
Median [Monate] (95 % CI)	24,84 (16,89; NE)	11,17 (8,77; 16,76)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,465 (0,309; 0,699)	
Stratifizierter log rank p-Wert	0,0002	
24-Monats PFS Rate (%) (95 % CI)	54,2 (43,6; 63,6)	31,6 (20,1; 43,7)
Objektives Ansprechen (CR + PR)		
% (95 % CI)	83,7 (76,2; 89,6)	65,1 (53,8; 75,2)
komplette Remission (CR) n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
partielle Remission (PR) n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Dauer des Ansprechens (Monate)*		
Median [Monate] (95 % CI)	24,18 (17,94; NE)	11,47 (9,66; 23,26)
Anteil der Patienten (%) mit Ansprechdauer		
24 Monate (95 % CI)	59,6 (47,5; 69,8)	22,8 (6,3; 45,5)

NE = nicht auswertbar

* Die mediane Dauer des Follow-ups betrug 17,97 Monate (25. Perzentil: 12,32; 75. Perzentil: 21,03) im Selpercatinib-Arm und 14,55 Monate (25. Perzentil: 9,69; 75. Perzentil: 20,73) im Kontrollarm. Cut-off Datum: 01. Mai 2023.

Abbildung 1. LIBRETTO-431: Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens (BICR-Bewertung, ITT-Pembrolizumab-Population)



Cut-off Datum: 01. Mai 2023

Tabelle 5 LIBRETTO-001: Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens

	Patienten für die Wirksamkeitsbeurteilung IRC Beurteilung
N	69
Objektives Ansprechen (CR + PR)	
% (95 % CI)	82,6 (71,6; 90,7)
komplette Remission (CR) n (%)	5 (7,2)
partielle Remission (PR) n (%)	52 (75,4)
Dauer des Ansprechens (Monate)*	
Median, 95 % CI	20,23 (15,4; 29,5)
Anteil der Patienten (%) mit Ansprechdauer	
≥ 6 Monate (95 % CI)	87,5 (75,5; 93,8)
≥ 12 Monate (95 % CI)	66,7 (52,4; 77,6)

* Die mediane Dauer des Follow-ups betrug 37,09 Monate (25. Perzentil: 24,0; 75. Perzentil: 45,1) Cut-off Datum: 13. Januar 2023

gegenüber 2/12 der Patienten (16,7 %) im Kontrollarm beobachtet. Mit einer medianen Follow-up Dauer für DOR von 9,92 Monaten (95 % CI: 7,66; 18,10) im Selpercatinib-Arm und 12,68 Monaten (95 % CI: 2,79; NE) im Kontrollarm wurde die mediane DOR für Selpercatinib (95 % CI: 7,62; NE) im Vergleich zu 13,4 Monaten (95 % CI: 3,45; NE) mit der Kontrolle nicht erreicht. Bei 192 Patienten mit intrakraniellen Baseline-Scans betrug die ursachenspezifische Hazard Ratio für die Zeit bis zur ZNS-Progression, wie vom BICR bewertet, 0,28; 95 % CI: 0,12; 0,68 (HR von 0,17; 95 % CI: 0,04; 0,69 für 150 Patienten ohne intrakranielle Metastasen zu Studienbeginn und HR von 0,61; 95 % CI: 0,19; 1,92 für 42 Patienten mit intrakraniellen Metastasen zu Studienbeginn). 8 Patienten (6,7 %) im Selpercatinib-Arm hatten ein erstes Ereignis der ZNS-Progression im Vergleich zu 13 Patienten (18,1 %) im Kontrollarm.

In der Studie LIBRETTO-001 betrug die intrakranielle ORR nach Beurteilung des unabhängigen Review-Committees 84,6 % (22/26; 95 % CI: 65,1; 95,6) bei 26 Patienten mit messbarer Erkrankung. Eine komplette Remission wurde bei 7 (26,9 %) Patienten und partielle Remission bei 15 (57,5 %) Patienten beobachtet. Die mediane intrakranielle Ansprechdauer betrug 9,36 Monate (95 % CI: 7,4; 15,3).

Systemtherapienaives RET-Fusions-positives Schilddrüsenkarzinom

Von den RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom Patienten, die keine andere systemische Therapie als radioaktives Iod erhielten und in LIBRETTO-001 aufgenommen wurden, wurden 24 Patienten mindestens 6 Monate lang beobachtet und waren Grundlage der Wirksamkeitsbeurteilung. Das mediane Alter betrug 60,5 Jahre (Spanne 20 bis 84 Jahre). 58,3 % der Patienten waren männlich. 75 % der Patienten waren Weiße. Der ECOG-Performancestatus wurde mit 0–1 (95,8 %) oder 2 (4,2 %) angegeben. 100 % der Patienten hatten eine Vorgeschichte mit einer metastasierten Erkrankung. 22 der 24 Patienten (91,7 %) erhielten vor der Aufnahme in die Studie radioaktives Iod und wurden daher als refraktär für radioaktives Iod eingestuft. Die verschiedenen Histologien waren bei den eingeschlossenen 24 Patienten papillär (n = 23) und gering differenziert (n = 1). Der häufigste Fusions-Partner war CCDC6 (45,8 %), gefolgt von NCOA4 (20,8 %). Die Ergebnisse der Wirksamkeit für systemtherapienaive Patienten mit RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 7

Vorbehandeltes RET-Fusions-positives Schilddrüsen-Karzinom

Von den RET-Fusions-positiven Schilddrüsen-Karzinom Patienten, die mit einer anderen systemischen Therapie als radioaktivem Iod vorbehandelt und in LIBRETTO-001 aufgenommen wurden, wurden 41 Patienten mindestens 6 Monate lang beobachtet und waren Grundlage der Wirksamkeitsbeurteilung. Das mediane Alter betrug 58 Jahre (Spanne 25 bis 88 Jahre). 43,9 % der Patienten waren männlich. 58,5 % der Patienten waren Weiße, 29,3 % Asiaten und 7,3 % Schwarze. Der ECOG-Performancestatus

wurde mit 0 oder 1 (92,7 %) oder 2 (7,3 %) angegeben. 100 % der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung. Die Patienten erhielten im Median 3 systemische Vortherapien (Spanne: 1–7). Die Häufigsten Vortherapien beinhalteten radioaktives Iod (73,2 %) und MKI (85,4 %). 9,8 % der Patienten hatten andere systemische Therapien erhalten. Die verschiedenen Histologien bei den eingeschlossenen 41 Patienten beinhalten

teten papilläre (n = 31), gering differenzierte (n = 5), anaplastische (n = 4) und Hürthle-Zellen (n = 1). Der häufigste Fusions-Partner war CCDC6 (61,0 %), gefolgt von NCOA4 (19,5 %).

Die Ergebnisse der Wirksamkeit für vorbehandelte RET-Fusions-positive Schilddrüsen-Karzinome sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 8

Tabelle 6 LIBRETTO-001: Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens

	Patienten für die Wirksamkeitsbeurteilung IRC Beurteilung
N	247
Objektives Ansprechen (CR + PR)	
% (95 % CI)	61,5 (55,2; 67,6)
komplette Remission (CR) n (%)	20 (8,1)
partielle Remission (PR) n (%)	132 (53,4)
Dauer des Ansprechens (Monate)*	
Median (95 % CI)	31,6 (20,4; 42,3)
Anteil der Patienten (%) mit Ansprechdauer	
≥ 6 Monate (95 % CI)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 Monate (95 % CI)	73,0 (65,0; 79,5)

* Die mediane Dauer des Follow-ups betrug 39,52 Monate (25. Perzentil: 24,6; 75. Perzentil: 45,0) Cut-off Datum: 13. Januar 2023

Tabelle 7 Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens

	Patienten für die Wirksamkeitsbeurteilung IRC Beurteilung
N	24
Objektives Ansprechen (CR + PR)	
% (95 % CI)	95,8 (78,9; 99,9)
komplette Remission (CR) n (%)	5 (20,8)
partielle Remission (PR) n (%)	18 (75,0)
Dauer des Ansprechens (Monate)*	
Median (95 % CI)	NE (42,8; NE)
Anteil der Patienten (%) mit Ansprechdauer	
≥ 12 Monate (95 % CI)	100,0 (NE; NE)
≥ 24 Monate (95 % CI)	90,9 (50,8; 98,7)

NE = nicht auswertbar

* Die mediane Dauer des Follow-ups betrug 17,81 Monate (25. Perzentil: 9,2; 75. Perzentil: 42,3) Cut-off Datum: 13. Januar 2023

Tabelle 8 LIBRETTO-001: Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens

	Patienten für die Wirksamkeitsbeurteilung IRC Beurteilung
N	41
Objektives Ansprechen (CR + PR)	
% (95 % CI)	85,4 (70,8; 94,4)
komplette Remission (CR) n (%)	5 (12,2)
partielle Remission (PR) n (%)	30 (73,2)
Dauer des Ansprechens (Monate)*	
Median (95 % CI)	26,7 (12,1; NE)
Anteil der Patienten (%) mit Ansprechdauer	
≥ 12 Monate (95 % CI)	71,7 (52,4; 84,2)
≥ 24 Monate (95 % CI)	50,7 (30,4; 67,8)

NE = nicht auswertbar

* Die mediane Dauer des Follow-ups betrug 33,87 Monate (25. Perzentil: 12,9; 75. Perzentil: 44,8) Cut-off Datum: 13. Januar 2023

Vandetanib und Cabozantinib naives RET-mutiertes medulläres Schilddrüsen-Karzinom

Von den 324 RET-mutierten MTC-Patienten, die in LIBRETTO-001 eingeschlossen wurden, wurden 143 Patienten nicht mit Cabozantinib und/oder Vandetanib vorbehandelt. Von diesen Patienten waren 116 in Bezug auf andere systemische Vorbehandlungen therapienaiv und 27 haben eine andere systemische Vorbehandlung erhalten. Unter den Cabozantinib und Vandetanib naiven Patienten betrug das mediane Alter 57 Jahre (Spanne 15 bis 87 Jahre). 2 Patienten (1,4 %) waren < 18 Jahre alt. 58,0 % der Patienten waren männlich. 86,7 % der Patienten waren Weiße, 5,6 % Asiaten, 1,4 % Schwarze. Die meisten Patienten (97,9 %) hatten bei Studieneinschluss eine metastasierte Erkrankung. Der ECOG-Performancestatus wurde mit 0 oder 1 (95,9 %) oder 2 (4,2 %) angegeben. Die häufigste Mutation war M918T (60 %), gefolgt von extrazellulären Cystein-Mutationen (23,8 %). Die Ergebnisse der Wirksamkeit für nicht mit Cabozantinib und/oder Vandetanib vorbehandelten RET-mutierten MTC-Patienten sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 9

Vorbehandeltes RET-mutiertes medulläres Schilddrüsen-Karzinom

Von RET-mutierten MTC-Patienten, die in LIBRETTO-001 eingeschlossen wurden, wurden 152 Patienten zuvor mit Cabozantinib und/oder Vandetanib behandelt und waren Grundlage der Wirksamkeitsbeurteilung. Das mediane Alter betrug 58 Jahre (Spanne 17 bis 90 Jahre), 1 Patient (0,7 %) war < 18 Jahre alt. 63,8 % der Patienten waren männlich. 90,1 % der Patienten waren Weiße, 1,3 % Asiaten, 1,3 % Schwarze. Der ECOG-Performancestatus wurde mit 0 oder 1 (92,7 %) oder 2 (7,2 %) angegeben. 98,0 % der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung. Die häufigste Mutation war M918T (65,1 %), gefolgt von extrazellulären Cystein-Mutationen (15,8 %). 100 % (n = 152) der Patienten mit systemischen Vortherapien erhielten im Median 2 systemische Therapien, 27,6 % (n = 42) erhielten 3 oder mehr. Die Ergebnisse der Wirksamkeit für vorbehandeltes RET-mutiertes MTC sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 10

Andere RET-Fusions-positive solide Tumore

Die Wirksamkeit wurde bei 52 Patienten mit RET-Fusions-positiven Tumoren ausgenommen NSCLC und Schilddrüsenkarzinom ausgewertet, bei denen die Erkrankung während oder nach einer früheren systemischen Behandlung fortschritt oder bei denen keine zufriedenstellenden alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung standen. Das mediane Alter betrug 54 Jahre (Spanne 21 bis 85 Jahre); 51,9 % waren weiblich; 67,3 % waren Weiße, 25,0 % Asiaten, und 5,8 % Schwarze; der ECOG-Performancestatus betrug 0–1 (92,3 %) oder 2 (7,7 %) und 96,2 % der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung. 47 Patienten (90,4 %) hatten eine systemische Vortherapie mit einem Median von 2 systemischen Vortherapien (Spanne 0 bis 9) und 28,8 % hatten

Tabelle 9 LIBRETTO-001: Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens

	Patienten für die Wirksamkeitsbeurteilung IRC Beurteilung
N	143
Objektives Ansprechen (CR + PR)	
% (95 % CI)	82,5 (75,3; 88,4)
komplette Remission (CR) n (%)	34 (23,8)
partielle Remission (PR) n (%)	84 (58,7)
Dauer des Ansprechens (Monate)*	
Median, 95 % CI	NE (51,3; NE)
Anteil der Patienten (%) mit Ansprechen nach	
12 Monaten (95 % CI)	91,4 (84,6; 95,3)
24 Monaten (95 % CI)	84,1 (75,9; 89,7)

NE = nicht auswertbar

* Die mediane Dauer des Follow-ups betrug 39,4 Monate (25. Perzentil: 32,3; 75. Perzentil: 45,4).
Cut-off Datum: 13. Januar 2023

Tabelle 10 LIBRETTO-001: Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens

	Patienten für die Wirksamkeitsbeurteilung IRC Beurteilung
N	152
Objektives Ansprechen (CR + PR)	
% (95 % CI)	77,6 (70,2; 84,0)
komplette Remission (CR) n (%)	19 (12,5)
partielle Remission (PR) n (%)	99 (65,1)
Dauer des Ansprechens (Monate)*	
Median (95 % CI)	45,3 (33,6; NE)
Anteil der Patienten (%) mit Ansprechen nach	
12 Monaten (95 % CI)	83,0 (74,6; 88,8)
24 Monaten (95 % CI)	66,4 (56,3; 74,7)

NE = nicht auswertbar

* Die mediane Dauer des Follow-ups betrug 38,3 Monate (25. Perzentil: 23,0; 75. Perzentil: 46,1).
Cut-off Datum: 13. Januar 2023.

3 oder mehr systemische Vortherapien erhalten. Keiner der Patienten war zuvor mit einem selektiven RET-Inhibitor behandelt worden. Die häufigsten Krebsarten waren Pankreas- (25 %), Kolon- (25 %) und Speicheldrüsenkrebs (7,7 %). Die häufigsten Fusionspartner waren NCOA4 (34,6 %), CCDC6 (17,3 %), und KIF5B (11,5 %). Die Ergebnisse der Wirksamkeit für RET-Fusions-positive solide Tumore ausgenommen NSCLC und Schilddrüsenkarzinom sind in Tabelle 11 und 12 zusammengefasst.

Aufgrund der Seltenheit von RET-Fusions-positivem Krebs wurden Patienten über eine Vielzahl von Tumorarten hinweg untersucht, wobei bei einigen Tumorarten aufgrund begrenzter Patientenzahlen Unsicherheiten in der Schätzung der ORR je Tumorart bestehen.

Die ORR in der Gesamtpopulation kann möglicherweise vom zu erwartenden Ansprechen bei einem bestimmten Tumortyp abweichen.

Siehe Tabelle 11 und 12 auf Seite 11

Kinder und Jugendliche

Bis zum 13. Januar 2023 wurden 10 Patienten mit RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom im Alter von 12 bis ≤ 21 Jahren in LIBRETTO-121 behandelt, einer laufenden Phase-1/2 Studie bei pädiatrischen Patien-

ten mit einem fortgeschrittenen soliden oder primären ZNS-Tumor, der eine aktivierende RET-Veränderung aufweist. Von diesen 10 Patienten waren 8 jünger als 18 Jahre. Von den 10 Patienten wurden 4 zuvor nur mit radioaktivem Iod behandelt, 2 hatten zuvor eine systemische Therapie ohne radioaktives Iod erhalten und 4 waren zuvor nicht mit einer systemischen Therapie behandelt worden. Für alle 10 Patienten betrug nach IRC die objektive Ansprechrate 60,0 % (95 % CI: 26,2; 87,8). Bei 3 Patienten wurde eine komplette Remission (CR) beschrieben, während bei 3 weiteren Patienten eine partielle Remission (PR) bestätigt wurde.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Selpercatinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von 6 Monaten und jünger in soliden Tumoren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Selpercatinib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in rezidivierten/refraktären soliden Tumoren, einschließlich RET-Fusions-positiver solider Tumore, RET-mu-

Tabelle 11 Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens

	Patienten für die Wirksamkeitsbeurteilung IRC Beurteilung
N	52
Gesamtansprechen (CR+PR)	
% (95 % CI)	44,2 (30,5; 58,7)
komplette Remission (CR) n (%)	3 (5,8)
partielle Remission (PR) n (%)	20 (38,5)
Dauer des Ansprechens (Monate)*	
Median (95 % CI)	37,19 (13,3; NE)
Anteil der Patienten (%) mit Ansprechen nach	
6 Monaten (95 % CI)	84,7 (59,5; 94,8)
12 Monaten (95 % CI)	79 (53,1; 91,6)

* Die mediane Dauer des Follow-ups betrug 28,55 Monate (25. Perzentil: 11,2; 75. Perzentil: 40,9) NE = nicht auswertbar
Cut-off Datum: 13. Januar 2023

Tabelle 12 Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens nach Tumorgewebe

Tumorgewebe	Patienten (N = 52)	ORR (IRC Bewertung)		DOR Spanne (Monate)
		n (%)	95 % CI	
Pankreas	13	7 (53,8)	25,1; 80,8	2,50; 52,14
Kolorektal	13	4 (30,8)	9,1; 61,4	1,84+; 13,31
Speicheldrüse	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	5,72; 37,19
Gallenwege	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,82
Unbekannter Primärtumor (CUP)	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	9,23
Sarkom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	31,44+
Brust	2	PR, CR	NA	2,30+; 17,28
Xanthogranulom	2	NE, NE ^a	NA	NA
Haut	2	NE, PR	NA	14,82+
Karzinoid	1	PR	NA	40,94+
Ovar	1	PR	NA	28,55+
Pulmonales Karzinosarkom	1	NE	NA	NA
Rektum neuroendokrin	1	NE	NA	NA
Dünndarm	1	CR	NA	24,54
Neuroendokrin	1	PR	NA	3,54+
Kleinzelliges Lungenkarzinom	1	SD	NA	NA

+ kennzeichnet ein anhaltendes Ansprechen.

^a Ein Xanthogranulom Patient hatte eine Ausprägung, die nicht durch das IRC bewertet werden konnte, da die Haut der einzige Ort der Erkrankung war. Basierend auf der Einschätzung des Prüfers hatte dieser Patient eine komplette Remission.

CI = Konfidenzintervall, CR = komplette Remission, DOR = Dauer des Ansprechens, NA = nicht zutreffend, NE = nicht auswertbar, ORR = Gesamtansprechrate, PR = partielle Remission, SD = stabile Erkrankung.

Cut-off Datum: 13. Januar 2023

tierter medullärer Schilddrüsenkarzinome und anderer Tumore mit RET-Alteration / -Aktivierung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Bedingte Zulassung

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue In-

formationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Selpercatinib-Pharmakokinetik wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem soliden Tumor ausgewertet, denen, sofern nicht anders angegeben, zweimal täglich 160 mg verabreicht wurden.

Der Selpercatinib AUC- und C_{max}-Steady-state stieg linear bis überlinear von 20 mg einmal täglich bis 240 mg zweimal täglich proportional zur Dosis an.

Der Steady-state wurde nach ungefähr 7 Tagen erreicht, und das mediane Akkumulationsverhältnis nach Verabreichung von 160 mg zweimal täglich betrug das 3,4-fache. Der mittlere Selpercatinib-Steady-state [Variationskoeffizient (CV %)] von C_{max} betrug 2,980 (53 %) ng/ml und von AUC_{0-24 h} 51,600 (58 %) ng*h/ml.

In-vivo-Studien weisen darauf hin, dass Selpercatinib ein schwacher Inhibitor von P-gp ist.

In vitro Studien zeigen, dass Selpercatinib bei klinisch relevanten Konzentrationen CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 weder inhibiert noch induziert.

In vitro Studien zeigen, dass Selpercatinib MATE1 und BCRP inhibiert, während es OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP und MATE2-K bei klinisch relevanten Konzentrationen nicht inhibiert. Selpercatinib kann das Serum-Kreatinin erhöhen, indem es die renale tubuläre Kreatinin-Sekretion über die Hemmung von MATE1 vermindert.

Resorption

Retsevmo wird nach einer oralen Gabe von 160 mg schnell aufgenommen – mit einem T_{max} von ungefähr 2 Stunden. Die absolute orale Bioverfügbarkeit betrug im geometrischen Mittel 73,2 % (Spanne: 60,2–81,5 %).

Auswirkung von Nahrung

Bei gesunden Probanden war die Selpercatinib-AUC und C_{max} nach oraler Verabreichung einer einzigen 160 mg Dosis auf nüchternen Magen im Vergleich zur Selpercatinib-AUC nach fettreichem Essen um 9 % erhöht und C_{max} um 14 % erniedrigt. Diese Veränderungen wurden als nicht klinisch relevant erachtet. Deshalb kann Selpercatinib mit oder ohne Nahrung verabreicht werden.

Verteilung

Das durch die Populations-PK-Analyse geschätzte mittlere Verteilungsvolumen (V_{ss}/F) von Selpercatinib (CV %) beträgt nach oraler Verabreichung bei erwachsenen Patienten 191 (69 %) Liter. Selpercatinib liegt *in vitro* zu 96 % gebunden an humanem Plasmaprotein vor und die Bindung ist unabhängig von der Konzentration. Das Verhältnis der Blut-/Plasma-Konzentration beträgt 0,7.

Biotransformation

Selpercatinib wird vorwiegend über CYP3A4 metabolisiert. Nach oraler Verabreichung einer einzelnen radioaktiv markierten [¹⁴C] 160 mg-Dosis von Selpercatinib an gesunde Probanden machte das unveränderte Selpercatinib 86 % der gemessenen radioaktiven Komponenten im Plasma aus.

Elimination

Die mittlere Clearance (CL/F) von Selpercatinib (CV %) beträgt 6,0 (49 %) l/h, und die Halbwertszeit nach oraler Verabreichung beträgt bei erwachsenen Patienten 22 Stunden. Nach oraler Verabreichung einer einzelnen radioaktiv markierten [¹⁴C] 160 mg-Dosis von Selpercatinib an gesunde Probanden wurden 69 % (14 % unverändert) der

verabreichten Radioaktivität im Stuhl und 24 % im Urin (11,5 % unverändert) wiedergefunden.

Spezielle Populationen

Alter, Geschlecht und Körpergewicht

Alter (Spanne: 15 Jahre bis 90 Jahre) oder Geschlecht hatten keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Pharmakokinetik von Retsevmo. Patienten mit einem Gewicht < 50 kg sollten die Retsevmo-Behandlung mit einer Dosis von 120 mg zweimal täglich starten, während Patienten mit ≥ 50 kg mit 160 mg zweimal täglich starten sollten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Selpercatinib-AUC_{0-∞} wurde bei Probanden mit einer Child-Pugh-Klassifikation von „leicht“ um 7 % und bei Probanden mit Child-Pugh-Klassifikation von „moderat“ um 32 % erhöht. Somit ist die Selpercatinib-Exposition (AUC) bei Probanden mit leichter und moderater Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse A und B) vergleichbar mit der Exposition bei gesunden Probanden, wenn eine Dosis von 160 mg verabreicht wird.

Die Selpercatinib-AUC_{0-∞} wurde bei Probanden mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) um 77 % erhöht. Klinische Daten über die Sicherheit von Selpercatinib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung sind nur begrenzt verfügbar. Deshalb werden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung Dosisanpassungen empfohlen (Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer klinisch-pharmakologischen Studie, bei der eine Einzeldosis Selpercatinib 160 mg verabreicht wurde, war die Exposition (AUC) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung unverändert. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min) und dialysepflichtige Patienten wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf begrenzt vorliegenden pharmakokinetischen Ergebnissen waren C_{max} und AUC bei jugendlichen Patienten zwischen 12 und 18 Jahren und Erwachsenen ähnlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zur Charakterisierung der Toxizität wurden Studien mit wiederholter Verabreichung an juvenilen und heranwachsenden/erwachsenen Ratten und heranwachsenden/erwachsenen Minischweinen durchgeführt. Zielorgane der Toxizität bei Ratten und Minischweinen waren das hämatopoetische System, das lymphatische Gewebe, die Zunge, der Pankreas, der Gastrointestinaltrakt, die epiphyseäre Wachstumsplatte und das männliche Reproduktionsgewebe. Mit Ausnahme der testikulären Toxizität in heranwachsenden/erwachsenen und juvenilen Tieren und den Veränderungen der Wachstumsfugen bei juvenilen Ratten waren die Toxizitäten in diesen Organen reversibel. Eine reversible Toxizität in den Eierstöcken wurde nur bei Minischweinen beobachtet. Bei Gabe hoher Dosen führte die gastrointestinale Toxizität bei Minischweinen zur Morbidität, wobei die Exposition niedriger war als die beim Menschen bei empfohlener Dosierung. In einer

Minischwein-Studie wiesen Weibchen eine leichte, reversible QTc-Verlängerung von etwa 12 % im Vergleich zur Kontrollgruppe und eine Verlängerung von 7 % im Vergleich zum Ausgangswert auf. Nur bei Ratten wurden folgende Zielorgane der Toxizität festgestellt: Schneidezahn, Leber, Vagina, Lunge, Brunner-Drüsen und Multi-Gewebe-Mineralisierung assoziiert mit Hyperphosphatämie. Diese Toxizitäten, die nur in den Organen von Ratten auftraten, waren reversibel.

Juvenile Toxizität

Eine Selpercatinib-Exposition, die etwa der 0,5- bis 2-fachen Exposition bei erwachsenen Patienten entsprach, führte zu einer erhöhten Sterblichkeit bei Ratten, die jünger als 21 Tage alt waren. Eine vergleichbare Exposition wurde von Ratten, die 21 Tage und älter waren, toleriert.

Juvenile und heranwachsende/erwachsene Ratten sowie heranwachsende/erwachsene Minischweine, alle mit offenen Wachstumsfugen, denen Selpercatinib verabreicht wurde, zeigten mikroskopische Veränderungen in Form von Hypertrophie, Hyperplasie und Dysplasie des Wachstumsfugenknorpels (Physe). Bei juvenilen Ratten war die Dysplasie an den Wachstumsfugen irreversibel und mit einer verringerten Femurlänge und einer Verringerung der Knochenmineraldichte verbunden. Skeletale Veränderungen wurden bei Expositionsleveln beobachtet, die denen von erwachsenen Patienten mit der empfohlenen Dosis von 160 mg BID entsprachen.

Juvenile männliche Ratten, denen Selpercatinib verabreicht wurde und die man nach Beendigung der Therapie das reproduktive Alter erreichen ließ, zeigten eine verringerte Reproduktionsleistung, wenn sie sich mit unbehandelten weiblichen Ratten paarten. Verringerte Fruchtbarkeits- und Kopulationsindizes, erhöhte Prä- und Postimplantationsverluste und eine verringerte Anzahl lebensfähiger Embryonen wurden bei einer Exposition beobachtet, die etwa dem 3,4-fachen der wirksamen Exposition bei Erwachsenen entsprach.

Genotoxizität

Selpercatinib ist in therapeutischer Dosierung nicht genotoxisch. In einem *in vivo* Mikronukleus-Assay bei Ratten war Selpercatinib positiv bei Konzentrationen über das 7-fache des C_{max}-Wertes bei der menschlichen Dosis von 160 mg zweimal täglich. In einem *in vitro* Mikronukleus-Assay mit humanen peripheren Blutlymphozyten zeigte sich ein uneindeutiges Ergebnis bei einer Konzentration von etwa dem 485-fachen C_{max} bei der humanen Dosis.

Mutagenese

Selpercatinib hat in einem bakteriellen Mutagenitäts-Assay zu keinen Mutationen geführt.

Karzinogenität

Es wurden keine Langzeitstudien zur Beurteilung des karzinogenen Potentials von Selpercatinib durchgeführt.

Embryotoxizität/Teratogenität

Basierend auf Reproduktionsstudien an Tieren und dem Wirkmechanismus kann die

Verabreichung von Selpercatinib bei schwangeren Frauen fetale Schädigungen auslösen. Bei schwangeren Ratten führte eine Behandlung mit Selpercatinib, die etwa der empfohlenen Humandosis von 160 mg zweimal täglich entsprach, während der Organentwicklung zur Zeit der mütterlichen Exposition zu Embryoletalität und Missbildungen.

Reproduktionstoxizität

Ergebnisse von den an Ratten und Minischweinen durchgeführten Studien deuten darauf hin, dass Selpercatinib die Fruchtbarkeit von Männern und Frauen beeinträchtigen könnte.

In einer Fertilitätsstudie an männlichen Ratten wurde eine dosisabhängige Depletion von Keimzellen und eine Retention von Spermatozoen bei subklinischer AUC-definierter Exposition (das 0,2-fache der klinischen Exposition bei der empfohlenen Humandosis) beobachtet. Diese Effekte waren mit vermindertem Gewicht der Organe, reduzierter Samen-Beweglichkeit und einer Erhöhung der Anzahl an abnormalen Spermien bei AUC-definierter Exposition, die etwa doppelt so hoch war wie die klinische Exposition bei empfohlener Humandosis, verbunden. Die mikroskopischen Befunde der Fertilitätsstudie an männlichen Ratten stimmten mit den Beobachtungen in Studien bei wiederholter Gabe an Ratten und Minischweinen überein, in denen eine dosisabhängige, nicht-reversible Hodendegeneration mit reduzierten Luminalspermien in den Nebenhoden bei subklinischer AUC-definierter Exposition assoziiert war (0,1- bis 0,4-faches der klinischen Exposition bei empfohlener Humandosis).

In einer Fertilitäts- und frühen Embryonalstudie an weiblichen Ratten wurden eine Reduktion der Anzahl an Östruszyklen und Embryoletalität bei AUC-definierter Exposition, die etwa gleich der klinischen Exposition bei empfohlener Humandosis war, beobachtet. In Studien bei wiederholter Gabe an Ratten wurden reversible vaginale Muzifikationen mit individuellen Zellverhornungen und veränderten Östruszyklen bei klinisch relevanter AUC-definierter Exposition beobachtet. Bei Minischweinen wurden reduzierte Gelbkörper und/oder Gelbkörper-Zysten bei subklinischer AUC-definierter Exposition beobachtet (0,07- bis 0,3-faches der klinischen Exposition bei empfohlener Humandosis).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle

Retsevmo 40 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(II, III)-oxid

Retsevmo 80 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Brillantblau FCF (E 133)

Kapseln: Zusammensetzung der schwarzen Farbe

Schellack
Ethanol 96 %,
2-Propanol (Ph. Eur.)
Butan-1-ol
Propylenglycol
Gereinigtes Wasser
Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Kaliumhydroxid
Eisen(II, III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel bedarf keiner besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

6.5 Art und Inhalt des BehältnissesPlastikflasche

Jede Packung enthält 1 HDPE-Flasche mit einem Plastik-Schraubdeckel.

Retsevmo 40 mg Hartkapseln

Retsevmo 40 mg Hartkapseln werden in HDPE-Flaschen mit 60 Kapseln bereitgestellt.

Retsevmo 80 mg Hartkapseln

Retsevmo 80 mg Hartkapseln werden in HDPE-Flaschen mit 60 oder 120 Kapseln bereitgestellt.

Blisterpackung**Retsevmo 40 mg Hartkapseln**

werden in PCTFE/PVC-Blisterpackungen bereitgestellt. Diese sind mit einer Aluminiumfolie in einer Blisterkarte versiegelt und sind in Packungen mit 14, 42, 56 oder 168 Hartkapseln verfügbar.

Retsevmo 80 mg Hartkapseln

werden in PCTFE/PVC-Blisterpackungen bereitgestellt. Diese sind mit einer Aluminiumfolie in einer Blisterkarte versiegelt und sind in Packungen mit 14, 28, 56 oder 112 Hartkapseln verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B. V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Februar 2021

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
05. Januar 2024

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Blisterpackungen für eine Behandlung über 28 Tage:

Dosierung	Inhalt	PZN
160 mg 2-mal täglich	112 Hartkapseln zu 80 mg	17533597
120 mg 2-mal täglich	168 Hartkapseln zu 40 mg	17533574
80 mg 2-mal täglich	56 Hartkapseln zu 80 mg	17533580
40 mg 2-mal täglich	56 Hartkapseln zu 40 mg	17533568

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2–4
D-61352 Bad Homburg
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

