

▼ 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-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen
- fortgeschrittenem *RET*-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem *RET*-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.

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*-Gen Fusion (NSCLC und nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder Mutation (MTC) 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-positivem NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom verfügbar. Retsevmo ist für eine Behandlung von *RET*-mutiertem MTC bei Patienten ab 12 Jahren vorgesehen (siehe Abschnitt 5.1). Zu *RET*-mutiertem MTC sind bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nur sehr begrenzt Daten verfügbar. Patienten sollten gewichtsabhängig behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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 be-

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 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. • Abbruch von Selpercatinib bei schweren oder lebensbedrohlichen hämorrhagischen Ereignissen.
Andere Nebenwirkungen	Grad 3 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. • Abbruch von Selpercatinib bei schweren oder lebensbedrohlichen Ereignissen.

handelt 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 Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

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

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 schweren oder lebensbedrohlichen Hämorrhagien dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 AUC₀₋₂₄ 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 188 % und die AUC um etwa 91 %. 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, Tipranavir, 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 (H₂-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.

Bei Einnahme eines P-gp-Substrates (z. B. Fexofenadin, Dabigatran, Etexilal, Digoxin, Colchicin, Saxagliptin) sollte Vorsicht geboten sein (siehe Abschnitt 5.2).

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 häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (ADRs) sind Hypertonie (0,9 %), erhöhte Aspartataminotransferase (AST) (1,6 %) und erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) (1,6 %). 6,0 % der Patienten brachen die Retsevmo-Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom kausalen Zusammenhang) während der Studie dauerhaft ab. Zu den Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Absetzen führten (2 oder mehr Patienten), gehörten erhöhte ALT-Werte (0,4 %), erhöhte AST-Werte (0,3 %), Überempfindlichkeit (0,4 %) und Thrombozytopenie (0,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen von den 746 Patienten, die mit Selpercatinib behandelt wurden, sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA in Systemorganklassen 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).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Die mediane Behandlungszeit mit Selpercatinib betrug 11,07 Monate.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Tabelle 3 Nebenwirkungen bei Patienten mit Selpercatinib-Monotherapie (LIBRETTO-001)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Selpercatinib (N = 746)	
		Toxizität alle Grade (%)	Toxizität Grad 3 und 4 (%)
Erkrankungen des Immunsystems	häufig Überempfindlichkeit ^c	5,2	1,7*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr häufig verminderter Appetit	14,1	0,1*
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig Kopfschmerzen ^c Schwindel ^c	24	1,5*
		14,6	0,1*
Herzerkrankungen	sehr häufig EKG QT-Intervall-Verlängerung ^c	18,1	4,0
Gefäßerkrankungen	sehr häufig Hypertonie ^c	37,4	19,4
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig Bauchschmerzen ^c Diarrhö ^c Übelkeit Erbrechen Obstipation Mundtrockenheit ^c	25,5	1,9*
		39,0	3,5*
		23,5	0,7*
		16,2	0,9*
		27,1	0,5*
		40,3	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	sehr häufig Ausschlag ^c	28,7	0,7*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig Fieber Fatigue ^c Ödeme ^c	14,3	0,1*
		38,2	2,3*
		38,7	0,5*
Untersuchungen ^b	sehr häufig ALT erhöht AST erhöht Thrombozyten erniedrigt Lymphozytenzahl erniedrigt Magnesium erniedrigt Kreatinin erhöht	49,5	10,6
		55,0	9
		34,5	3,0
		46,2	16,1
		25,6	0,5
		39,1	1,2
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr häufig Hämorrhagie ^d	16,6	2,4

^a 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).
^b Basierend auf Laborbefunden. Nur Patienten mit einem Ausgangswert und mindestens einem nachfolgenden Wert konnten berücksichtigt werden.
^c Konsolidierte Begriffe
^d Zur weiteren Charakterisierung siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.
* Beinhaltet nur Nebenwirkungen mit dem Schweregrad 3.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Aminotransferase-Erhöhungen (AST/ALT erhöht)
Aufgrund von Labormessungen wurden ALT-Erhöhungen bei 49,5 % und AST-Erhöhungen bei 55 % der Patienten berichtet. ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 wurden bei 10,6 % und Grad 4 bei 9,0 % der Patienten berichtet.

Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug für den AST-Anstieg 4,1 Wochen (Spanne: 0,7; 108,1) und für den ebenfalls ALT-Anstieg 4,1 Wochen (Spanne: 0,9; 111,1). Eine Dosisanpassung wird für Patienten empfohlen, die eine ALT- oder AST-Erhöhung mit dem Schweregrad 3 oder 4 entwickeln (siehe Abschnitt 4.2).

QT-Intervall-Verlängerung

Die Überprüfung der EKG-Daten zeigte, dass 6,2 % der Patienten einen maximalen QTcF-Wert von > 500 ms nach dem Ausgangswert hatten, und 17,5 % 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 2,6 % der Patienten berichtet.

Es gab keine Berichte über *Torsade de Pointes*, plötzlichen Tod, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder Kammerflattern. Kein Patient brach die Behandlung wegen einer QT-Intervall-Verlängerung ab. Für Retsevmo ist möglicherweise eine Dosisunterbrechung oder -änderung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hypertonie

Bei Patienten, die Selpercatinib erhielten, betrug der mediane maximale Anstieg gegenüber dem systolischen Ausgangs-Blutdruck 29 mm Hg (Spanne: -11; +96). Nur bei 13 % der Patienten blieb der Ausgangs-Schweregrad während der Behandlung unverändert, 45 % hatten eine zunehmende Verschiebung um 1 Grad, 32,7 %, um 2 Grade und 8,3 % um 3 Grade. Hypertonie wurde bei 41,9 % der Patienten mit hypertoner Vorgeschichte (26,9 % mit Grad 3) und bei 34,2 % der Patienten ohne hypertone Vorgeschichte (14,1 % mit Grad 3 oder 4) berichtet.

Insgesamt zeigten sich 19,4 % Grad 3 Hypertonien während der Therapie (definiert als maximaler systolischer Blutdruck von mehr als 160 mm Hg). Die diastolischen Blutdruckergebnisse waren ähnlich, jedoch waren die Anstiege von geringerem Ausmaß.

Die Therapie wurde bei keinem Patienten wegen Hypertonie dauerhaft abgesetzt. 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 erhielten 24,7 % (184/746) der Selpercatinib-Patienten eine vorangegangene Anti-PD-1/PD-L1-Immuntherapie. Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei insgesamt 5,2 % (39/746) der Selpercatinib-Patienten auf, wobei 1,7 % (13/746) einen Schweregrad 3 entwickelten. Von den 39 Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion, hatten 64,1 % (25/39) ein NSCLC mit einer vorangegangenen Anti-PD-1/PD-L1-Immuntherapie.

Ein Schweregrad 3 trat bei 3,8 % (7/184) der Patienten auf, die zuvor eine Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapie erhalten hatten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,9 Wochen (Spanne: 0,9 Wochen bis 77 Wochen): bei Patienten mit einer vorangegangenen Anti-PD-1/PD-L1-Immuntherapie lag dieser Wert bei 1,7 Wochen und bei 8,9 Wochen bei Patienten, die Immuntherapie-naiv waren.

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

Hämorrhagien

Hämorrhagische Ereignisse \geq Grad 3 sind bei 2,4 % der mit Selpercatinib behandelten Patienten aufgetreten. Davon hatten 3 Patienten (0,4 %) schwerwiegende hämorrhagische Ereignisse, von denen jeweils einer eine zerebrale Hämorrhagie, eine Tracheostomie-Stellenblutung und eine Hämoptyse erlitt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 12,8 Wochen (Spanne: 0,1 Wochen bis 124,3 Wochen).

Selpercatinib sollte bei Patienten mit schwerer oder lebensbedrohlicher 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) eingeschlossen. Die Sicherheit von Selpercatinib wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht abschließend untersucht.

Ältere Patienten

Patienten, die Selpercatinib erhielten, waren zu 24,5 % zwischen 65 und 74 Jahren, zu 8,2 % zwischen 75 und 84 Jahren und zu 1,07 % 85 Jahre oder älter. Die Häufigkeit der gemeldeten schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse war in den Altersgruppen von 65 bis 74 Jahren (43,2 %), 75 bis 84 Jahren (50,8 %) und \geq 85 Jahren (62,5 %) größer als bei Patienten im Alter von < 65 Jahren (29,8 %).

Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch von Selpercatinib führten, war in den Altersgruppen von 65 bis 74 Jahren (6,0 %), 75 bis 84 Jahren (13,1 %) und \geq 85 Jahren (12,5 %) größer als bei Patienten im Alter von < 65 Jahren (3,2 %).

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 inhibiert 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 μ M Selpercatinib wurde eine signifikante Antagonist-Bindungsaktivität (> 50 %) für den 5-HT (Serotonin) Transporter (70,2 % Antagonist) und α 2C Adrenorezeptor (51,7 % Antagonist) beobachtet. Die Konzentration von 1 μ M 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*-Fusionspositiver 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 supratherapeutische 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* Fusion-positivem NSCLC und *RET* Fusions-positivem Schilddrüsen-Karzinom ausgewertet und bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit *RET*-mutiertem MTC in einer multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Phase 1/2 Studie, LIBRETTO-001, untersucht. Diese Studie 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* Gen-Veränderung im Tumor und Intoleranz gegenüber der Standardbehandlung 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 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 wichtigste Parameter für die Wirksamkeit wurden die Gesamtansprechrate (ORR) und die Ansprechdauer (DOR) verwendet, die von einer verblindeten, unabhängigen Kommission (IRC) gemäß RECIST v1.1 ermittelt wurden.

RET-Fusions-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom – vorbehandelt

Von den *RET*-Fusions-positiven NSCLC Patienten, die zuvor mit Platin-basierter Chemotherapie behandelt und in LIBRETTO-001 eingeschlossen wurden, wurden 218 Patienten mindestens 6 Monate lang beobachtet und waren Grundlage der Effektivitätsbeurteilung. Die primäre Bewertung der Wirksamkeit bei *RET*-Fusions-positivem NSCLC basiert auf den ersten 105 von den 218 aufeinanderfolgend eingeschlossenen Patienten. In LIBRETTO-001 eingeschlossene Patienten hatten ein fortgeschrittenes NSCLC mit einer *RET*-Gen-Fusion. Die Mehrheit der Patienten hatte ein nicht-platteneitheliales NSCLC, ein Patient hatte ein Plattenepithel-NSCLC. In der primären Analysenpopulation betrug das mediane Alter 61 Jahre (Spanne von 23 Jahren bis 81 Jahren). 41 % der Patienten waren Männer. 52,4 % der Patienten waren Weiße, 38,1 % Asiaten, 4,8 % Schwarze und 3,8 % Hispanics/Latinos, und 71,4 % waren Nie-Raucher. Die meisten Patienten (98 %) hatten bei Studieneinschluss eine metastasierte Erkrankung. 80 % wiesen bereits bei Erstdiagnose ein Stadium IV auf. Der ECOG-Performancestatus wurde mit 0 oder 1 (98,1 %) oder 2 (1,9 %) angegeben. 98,1 % der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung. 100 % (n = 105) der Patienten erhielten zuvor systemische Therapien, im Median 3 Vortherapien (Spanne 1–15). 56,2 % (n = 59) erhielten 3 oder mehr systemische Vortherapien; dies waren z. B. Anti-PD1/PD-L1-Therapie (55,2 %), Multikinase-Inhibitor (MKI) (47,6 %) und Taxane (35,2 %). 49,2 % hatten eine andere systemische Therapie. Der häufigste Fusionspartner war KIF5B (56,2 %), gefolgt von CCDC6 (22,9 %) und NCOA4 (1,9 %). Die Ergebnisse der Wirksamkeit von vorbehandelten Patienten mit *RET*-Fusions-po-

sitivem NSCLC sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4

ZNS Ansprechern in RET-Fusions-positivem NSCLC

Unter den 253 RET-Fusions-positiven NSCLC Patienten (unabhängig vom Analyse-Set) hatten 96 ZNS-Metastasen und 23 nach IRC-Beurteilung messbare ZNS-Läsionen. Die ORR betrug bei den auswertbaren Patienten 87 % (20/23; 95 % CI: 66,4; 97,2). Die DOR betrug 9,36 Monate (Spanne: 2,8–23,9+).

RET-Fusions-positives Schilddrüsen-Karzinom – vorbehandelt

Von den RET Fusions-positiven Schilddrüsen-Karzinom Patienten, die mit einer anderen systemischen Therapie als radioaktivem Jod vorbehandelt und in LIBRETTO-001 aufgenommen wurden, wurden 22 Patienten mindestens 6 Monate lang beobachtet und waren Grundlage der Effektivitätsbeurteilung. Die primäre Bewertung der Wirksamkeit basierte auf den ersten 19 von 22 aufeinanderfolgend eingeschlossenen Patienten. In der primären Analysenpopulation betrug das mediane Alter 54 Jahre (Spanne 25 bis 88 Jahre). 47,4 % der Patienten waren Männer. 73,7 % der Patienten waren Weiße, 10,5 % Asiaten, 5,3 % Schwarze und 5,3 % Hispanics/Latinos. Der ECOG-Performancestatus wurde mit 0 oder 1 (89,5 % oder 2 (10,5 %) angegeben. 100 % der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung. Die Patienten erhielten im Median 4 systemische Vortherapien (Spanne: 1–7). Vortherapien beinhalteten radioaktives Jod (84,2 %) und MKI (78,9 %). 42,2 % der Patienten hatten andere systemische Therapien erhalten. Die verschiedenen Histologien bei den eingeschlossenen 19 Patienten beinhalteten papilläre (n = 13), gering differenzierte (n = 3), anaplastische (n = 2) und Hürthle-Zellen (n = 1). Der häufigste Fusions-Partner war CCDC6 (47,4 %), gefolgt von NCOA4 (31,6 %).

Die Ergebnisse der Wirksamkeit für vorbehandelte RET Fusions-positiv Schilddrüsen-Karzinome sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 5

RET-mutiertes medulläres Schilddrüsen-Karzinom – vorbehandelt

Bei RET-mutierten MTC-Patienten, die zuvor mit Cabozantinib und/oder Vandetanib behandelt und in LIBRETTO-001 eingeschlossen wurden, wurden 143 Patienten mindestens 6 Monate lang beobachtet und waren Grundlage der Effektivitätsbeurteilung. Die primäre Bewertung der Wirksamkeit für RET-mutiertes MTC basierte auf den ersten 55 von 143 aufeinanderfolgend eingeschlossenen Patienten. In der primären Analysenpopulation betrug das mediane Alter 57 Jahre (Spanne 17 bis 84 Jahre), 1 Patient (1,3 %) war < 18 Jahre alt. 65,5 % der Patienten waren Männer. 89,1 % der Patienten waren Weiße, 0 % Asiaten, 1,8 % Schwarze und 7,3 % Hispanics/Latinos. Der ECOG-Performancestatus wurde mit 0 oder 1 (95,0 % oder 2 (5,5 %) angegeben. 98,2 % der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung. Die häufigste Mutation war M918T (60 %),

Tabelle 4 Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens

	Primary Analysis Set IRC Beurteilung	Patienten für die Effektivitäts- beurteilung IRC Beurteilung
n	105	218
Objektives Ansprechen (CR + PR)		
n (%)	63,8	56,9
95 % CI	(53,9; 73)	(50,0; 63,6)
Complete Response n (%)	2 (1,9)	9 (4,1)
Partial Response n (%)	65 (61,9)	115 (52,8)
Dauer des Ansprechens (Monate)*		
Median	17,5	17,5
95 % CI	12,1; NE	12,5; NE

NE = nicht einschätzbar

* Die mediane Dauer des Follow-ups betrug bei den ersten 105 Patienten 15,67 Monate (25., 75. Perzentile: 12,1; 18,2) und bei den 218 Patienten für die Effektivitätsbeurteilung 11,9 Monate (25., 75. Perzentile: 7,4; 15,9).

Tabelle 5 Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens

	Primary Analysis Set IRC Beurteilung	Patienten für die Effektivitäts- beurteilung IRC Beurteilung
n	19	22
Objektives Ansprechen (CR + PR)		
n (%)	78,9	77,3
95 % CI	(54,4; 93,9)	54,6; 92,2
Complete Response n (%)	2 (10,5)	2 (9,1)
Partial Response n (%)	13 (68,4)	15 (68,2)
Dauer des Ansprechens (Monate)*		
Median	18,4	18,4
95 % CI	(7,6; NE)	10,1; NE

NE = nicht einschätzbar

* Die mediane Dauer des Follow-ups betrug bei den ersten 19 Patienten 20,27 Monate (25., 75. Perzentile: 12,9; 25,4) und bei den 22 Patienten für die Effektivitätsbeurteilung 20,27 Monate (25., 75. Perzentile: 12,6; 25,4).

gefolgt von extrazellulären Cystein-Mutationen (12,7 %). 100 % (n = 55) der Patienten mit systemischen Vortherapien erhielten im Median 2 systemische Therapien, 32,7 % (n = 18) erhielten 3 oder mehr.

Die Ergebnisse der Wirksamkeit für vorbehandeltes RET-mutiertes MTC sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 7

Kinder und Jugendliche

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-mutierter 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 Informationen 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

Tabelle 6 Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens

	Primary Analysis Set IRC Beurteilung	Patienten für die Effektivitäts- beurteilung IRC Beurteilung
n	55	143
Objektives Ansprechen (CR + PR)		
n (%)	69,1	69,2
95 % CI	(55,2; 80,9)	(61,0; 76,7)
Complete Response n (%)	6 (10,9)	6 (4,2)
Partial Response n (%)	32 (58,2)	93 (65,0)
Dauer des Ansprechens (Monate)*		
Median	NE	NE
95 % CI	(19,1; NE)	(19,1; NE)

NE = nicht einschätzbar

* Die mediane Dauer des Follow-ups betrug bei den ersten 55 Patienten 17,45 Monate (25., 75. Perzentile: 12,9; 22,0) und bei den 143 Patienten für die Effektivitätsbeurteilung 10,05 Monate (25., 75. Perzentile: 5,9; 15,9).

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_{0-24h} 51,600 (58 %) ng*h/ml.

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, P-gp 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 Ratten und Minischweinen durchgeführt. Zielorgane der Toxizität bei Ratten und Minischweinen waren das hämatopoetische System, das lymphatische Gewebe, die Zunge, der Pankreas, die epiphysäre Wachstumsplatte und das männliche Reproduktionsgewebe. Mit Ausnahme der testikulären Toxizität waren die Toxizitäten in diesen Organen reversibel. Eine reversible Toxizität in den Eierstöcken und im Gastrointestinaltrakt 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.

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 Organent-

wicklung 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 klinischer 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.)
Butanol
Propylenglycol
Gereinigtes Wasser

Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Kaliumhydroxid
Eisen(II,III)-oxid

6.2 Inkompartibilitäten

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 Behältnisses

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 und 120 Kapseln bereitgestellt.

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
3528BJ Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

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

Retsevmo® 40 mg: Flasche mit 60 Hartkapseln

Retsevmo® 80 mg: Flasche mit 60 Hartkapseln

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt