

▼ 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 x 18 mm (Größe 2), auf der „Lilly“, „3977“ und „40 mg“ in schwarzer Farbe aufgedruckt ist.

### Retsevmo 80 mg Hartkapseln

Blaue blickdichte Kapsel, 8 x 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 zuvor nicht mit einem *RET*-Inhibitor behandelt wurden

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

- fortgeschrittenem *RET*-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod 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*-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.

**Tabelle 1 Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei Nebenwirkungen von Retsevmo**

<b>Dosisanpassung</b>	<b>Erwachsene und Jugendliche ≥ 50 kg</b>	<b>Erwachsene und Jugendliche &lt; 50 kg</b>
<b>Startdosis</b>	160 mg zweimal täglich oral	120 mg zweimal täglich oral
<b>Erste Dosisreduktion</b>	120 mg zweimal täglich oral	80 mg zweimal täglich oral
<b>Zweite Dosisreduktion</b>	80 mg zweimal täglich oral	40 mg zweimal täglich oral
<b>Dritte Dosisreduktion</b>	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"> <li>• 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.</li> <li>• Wenn Selpercatinib mindestens 2 Wochen ohne wiederkehrende Erhöhung von ALT oder AST vertragen wurde, Erhöhung der Dosis um 1 Stufe.</li> <li>• 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.</li> <li>• Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn ALT oder AST Erhöhung Grad 3 oder 4 wiederholt auftritt trotz Dosisanpassungen.</li> </ul>
Überempfindlichkeit	Alle Grade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (ADR)		Dosisanpassung
QT-Intervall-Verlängerung	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei einem QTcF-Intervall von &gt; 500 ms wird die Behandlung unterbrochen, bis das QTcF-Intervall &lt; 470 ms ist oder zum Ausgangswert zurückkehrt (siehe Abschnitt 4.4).</li> <li>• Fortsetzen der Selpercatinib Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis.</li> </ul>
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn die QT-Verlängerung nach zwei Dosisreduktionen inakzeptabel bleibt oder der Patient Anzeichen oder Symptome einer schweren Arrhythmie zeigt.</li> </ul>
Hypertonie	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vor Beginn der Behandlung sollte der Blutdruck des Patienten kontrolliert sein.</li> <li>• 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).</li> </ul>
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der klinisch signifikante Bluthochdruck nicht kontrolliert werden kann.</li> </ul>
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis.</li> <li>• Bei erneutem Auftreten von Ereignissen 3. Grades nach einer Dosisanpassung muss Selpercatinib dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib dauerhaft absetzen.</li> </ul>
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib bis zum Abklingen aussetzen.</li> <li>• Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis.</li> <li>• Selpercatinib bei rezidivierender ILD/Pneumonitis absetzen.</li> </ul>
	Grad 3 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib absetzen.</li> </ul>

<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkung (ADR)</b>		<b>Dosisanpassung</b>
Andere Nebenwirkungen	Grad 3 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis.</li> <li>• Bei erneutem Auftreten von Ereignissen 4. Grades nach einer Dosisanpassung muss Selpercatinib dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>

### 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  $\geq 65$ -jährigen und jüngeren Patienten beobachtet. Bei den  $\geq 75$ -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 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 H<sub>2</sub>-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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### 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  $\geq 3$  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  $\leq 470$  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<sub>4</sub>) an, da Selpercatinib die Umwandlung von Levothyroxin in Triiodthyronin (T<sub>3</sub>) 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 Tumorlast, 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.

## **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<sub>0-24</sub> um etwa 6,5 % und des C<sub>max</sub>-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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> um etwa 91 % und die AUC um etwa 188 %. Daher sollte eine parallele Verabreichung mit empfindlichen CYP2C8-Substraten (z. B. Ochiaquin, 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<sub>max</sub> 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 (H<sub>2</sub>-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  $AUC_{0-12h}$  und  $C_{max}$ , wenn Selpercatinib auf nüchternen Magen eingenommen wurde. Die parallele Gabe von mehrfachen täglichen Omeprazol-Dosen hat die Selpercatinib  $AUC_{0-12h}$  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 ( $T_4$ ) in Triiodthyronin ( $T_3$ ) 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 häufigsten ( $\geq 1,0\%$ ) schwerwiegenden Nebenwirkungen (ADRs) sind Pneumonie (6,6 %), Hämorrhagie (3,2 %), Bauchschmerzen (2,9 %), Diarrhö (2,0 %), Überempfindlichkeit (1,9 %), Erbrechen (1,8 %), erhöhtes Kreatinin im Blut (1,6 %), erhöhte ALT-Werte (1,3 %), erhöhte AST-Werte (1,3 %), Fieber (1,3 %), Fatigue (1,2 %), Übelkeit (1,2 %), Kopfschmerzen (1,1 %), Chylothorax (1,0 %) und Hypertonie (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 (0,7 %), Fatigue (0,6 %), erhöhte AST-Werte (0,5 %), erhöhtes Bilirubin im Blut (0,4 %), Pneumonie (0,4 %), Thrombozytopenie (0,4 %) und Hämorrhagie (0,4 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Nebenwirkungen sind gemäß der MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit klassifiziert. Häufigkeitsgruppen werden durch die folgende Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ), und nicht bekannt (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Die mediane Behandlungszeit mit Selpercatinib betrug 30,09 Monate.

**Tabelle 3 Nebenwirkungen bei Patienten mit Selpercatinib-Monotherapie (LIBRETTO-001; N=837)**

<b>MedDRA Systemorganklasse</b>	<b>MedDRA Bevorzugter Begriff</b>	<b>Häufigkeit aller Grade</b>	<b>Häufigkeit von Grad <math>\geq 3</math></b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie <sup>a</sup>	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems <sup>b</sup>	Überempfindlichkeit <sup>c</sup>	Häufig	Häufig
Endokrine Erkrankungen	Hypothyreose	Sehr häufig	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Sehr häufig	Gelegentlich

<b>MedDRA Systemorganklasse</b>	<b>MedDRA Bevorzugter Begriff</b>	<b>Häufigkeit aller Grade</b>	<b>Häufigkeit von Grad <math>\geq 3</math></b>
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen <sup>d</sup>	Sehr häufig	Häufig
	Schwindel <sup>e</sup>	Sehr häufig	Gelegentlich
Herzerkrankungen	EKG QT-Intervall-Verlängerung <sup>f</sup>	Sehr häufig	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie <sup>g</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
	Hämorrhagie <sup>h</sup>	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis <sup>i</sup>	Häufig	Gelegentlich
	Chylothorax	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö <sup>j</sup>	Sehr häufig	Häufig
	Mundtrockenheit <sup>k</sup>	Sehr häufig	-
	Bauchschmerzen <sup>l</sup>	Sehr häufig	Häufig
	Obstipation	Sehr häufig	Gelegentlich
	Übelkeit	Sehr häufig	Häufig
	Erbrechen <sup>m</sup>	Sehr häufig	Häufig
	Chylöser Aszites <sup>n</sup>	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag <sup>o</sup>	Sehr häufig	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme <sup>p</sup>	Sehr häufig	Häufig
	Fatigue <sup>q</sup>	Sehr häufig	Häufig
	Fieber	Sehr häufig	Gelegentlich
Untersuchungen <sup>r</sup>	AST erhöht	Sehr häufig	Sehr häufig
	ALT erhöht	Sehr häufig	Sehr häufig
	Lymphozytenzahl erniedrigt	Sehr häufig	Sehr häufig
	Kreatinin erhöht	Sehr häufig	Häufig
	Anzahl weißer Blutkörperchen erniedrigt	Sehr häufig	Häufig
	Alkalische Phosphatase erhöht	Sehr häufig	Häufig
	Thrombozyten erniedrigt	Sehr häufig	Häufig
	Magnesium erniedrigt	Sehr häufig	Gelegentlich
	Hämoglobin erniedrigt	Sehr häufig	Häufig
	Gesamtbilirubin erhöht	Sehr häufig	Häufig
	Neutrophilenzahl erniedrigt	Sehr häufig	Häufig

<sup>a</sup> 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.
- <sup>b</sup> 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).
- <sup>c</sup> Überempfindlichkeit umfasst Arzneimittel-Überempfindlichkeit und Überempfindlichkeit.
- <sup>d</sup> Kopfschmerzen umfasst Kopfschmerzen, Sinus-Kopfschmerzen und Spannungs-Kopfschmerzen.
- <sup>e</sup> Schwindel umfasst Schwindel, Vertigo, Präsynkope und posturaler Schwindel.
- <sup>f</sup> EKG QT-Intervall-Verlängerung umfasst EKG QT-Intervall-Verlängerung und anormales EKG QT-Intervall.
- <sup>g</sup> Hypertonie umfasst Hypertonie und erhöhten Blutdruck.
- <sup>h</sup> 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 intravaskuläre 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 Hämothorax, Tumorblutung, Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt, Uterusblutung und Hämatom an der Gefäßpunktionsstelle.
- <sup>i</sup> Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis umfasst Pneumonitis, Strahlenpneumonitis, restriktive Lungenerkrankung, akutes Atemnotsyndrom, Alveolitis, Bronchiolitis, Langerhans-Zell-Histiozytose und Strahlenschädigung der Lunge.
- <sup>j</sup> Diarrhö umfasst Diarrhö, Analinkontinenz, Stuhl drang, häufiger Stuhlgang und gastrointestinale Hypermotilität.
- <sup>k</sup> Mundtrockenheit umfasst Mundtrockenheit und trockene Mundschleimhaut.
- <sup>l</sup> Bauchschmerzen umfasst Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden, Unterbauchschmerzen und Magen-Darm-Schmerzen.
- <sup>m</sup> Erbrechen umfasst erbrechen, Würgen und Aufstoßen.
- <sup>n</sup> Chylöser Aszites umfasst chylöser Aszites und Aszites chylös (MedDRA LLTs).
- <sup>o</sup> 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, folliculärer Ausschlag, generalisierter Ausschlag und pustulöser Ausschlag.
- <sup>p</sup> Ödeme umfasst periphere Ödeme, Gesichtsoedeme, periorbitale Ödeme, Gesichtsschwellungen, lokalisierte Ödeme, periphere Schwellungen, generalisierte Ödeme, Augenlidödeme, Augenschwellungen, Lymphödeme, Ödeme im Genitalbereich, Schwellung des Hodensacks, Angioödeme, Augenödeme, Ödeme, Ödeme im Hodensack, Hautödeme, Schwellungen, orbitale Ödeme, Hodenschwellung und vulvovaginale Schwellung.
- <sup>q</sup> Fatigue beinhaltet Fatigue, Asthenie und Unwohlsein (Malaise).
- <sup>r</sup> Basierend auf Labormessungen. Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert und mindestens einem nachfolgenden Wert im Nenner berechnet. Dies bezieht sich für die Abnahme der Lymphozytenzahl auf 806 Patienten, für die Abnahme des Magnesiumspiegels auf 830 Patienten, für die Abnahme der Neutrophilenzahl auf 814 Patienten und für die anderen Werte auf 834 Patienten.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Aminotransferase-Erhöhungen (AST/ALT erhöht)*

Aufgrund von Labormessungen wurden ALT-Erhöhungen bei 56,7 % und AST-Erhöhungen bei 61,3 % der Patienten berichtet. ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 wurden bei 12,2 % und Grad 4 bei 10,4 % der Patienten berichtet.

Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug für den AST-Anstieg 4,7 Wochen (Spanne: 0,7; 227,9) und für den ALT-Anstieg ebenfalls 4,4 Wochen (Spanne: 0,9; 186,1).

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*

Bei den 837 Patienten, 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 berichtet.

Es gab keine Berichte über *Torsade de Pointes*, plötzlichen Tod, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder Kammerflattern im Zusammenhang mit Selpercatinib. Ein Patient (0,1 %) 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 den 837 Patienten, bei denen Blutdruckmessungen durchgeführt wurden, betrug der mediane maximale Anstieg gegenüber dem systolischen Ausgangs-Blutdruck 32 mm Hg (Spanne: -15; +100). Nur bei 10,3 % der Patienten blieb der Ausgangs-Schweregrad während der Behandlung unverändert, 40,7 % hatten eine zunehmende Verschiebung um 1 Grad, 38,5 % um 2 Grade und 9,8 % um 3 Grade. Ein während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis einer 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.

Insgesamt zeigten sich 19,8 % Grad 3 Hypertonien während der Therapie (definiert als maximaler systolischer Blutdruck von mehr als 160 mm Hg). Eine während der Behandlung aufgetretene Hypertonie vom Grad 4 wurde bei 0,1 % der Patienten berichtet. Die diastolischen Blutdruckergebnisse waren ähnlich, jedoch waren die Anstiege von geringerem Ausmaß.

Die Therapie wurde bei zwei Patienten (0,2 %) 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 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 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 Immunotherapie erhalten hatten.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 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.

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

#### *Hämorrhagien*

Hämorrhagische Ereignisse  $\geq$  Grad 3 sind bei 3,5 % der mit Selpercatinib behandelten Patienten aufgetreten. Davon hatten 4 Patienten (0,5 %) fatale hämorrhagische Ereignisse, von denen zwei eine zerebrale Hämorrhagie erlitten und jeweils einer eine Tracheostomie-Blutung und eine Hämoptyse erlitt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 34,1 Wochen (Spanne: 0,1 Wochen bis 234,6 Wochen).

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 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden keine spezifischen Signale zur Sicherheit beobachtet.

##### *Ältere Patienten*

Patienten, die Selpercatinib erhielten, waren zu 24,7 % zwischen 65 und 74 Jahren, zu 8,6 % zwischen 75 und 84 Jahren und zu 1,0 % 85 Jahre oder älter. Die Häufigkeit der gemeldeten schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse war 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 %).

Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse, 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 %).

#### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

#### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **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 IC<sub>50</sub>-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 α<sub>2C</sub> 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* 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 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

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 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4 Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens**

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

#### Vorbehandeltes RET-Fusions-positives NSCLC

Insgesamt 247 Patienten hatten zuvor eine platinbasierte Chemotherapie 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 ECOG-Performancestatus wurde mit 0, 1 (97,1 %) oder 2 (2,8 %) angegeben. 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 5 zusammengefasst.



**Tabelle 5 Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens**

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

*ZNS Ansprechen in RET-Fusions-positivem NSCLC*

Die intrakranielle ORR betrug 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 6 zusammengefasst.

**Tabelle 6 Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens**

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

### Vorbehandeltes RET-Fusions-positives Schilddrüsen-Karzinom

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 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 Jod (73,2 %) und MKI (85,4 %). 9,8 % der Patienten hatten andere systemische Therapien erhalten. Die verschiedenen Histologien bei den eingeschlossenen 41 Patienten beinhalteten 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 7 zusammengefasst.

**Tabelle 7 Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens**

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

**Tabelle 8 Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens**

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

#### 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 9 zusammengefasst.

**Tabelle 9 Objektives Ansprechen und Dauer des Ansprechens**

	<b>Patienten für die Wirksamkeitsbeurteilung IRC Beurteilung</b>
N	152
<b>Objektives Ansprechen (CR + PR)</b>	
% (95 % CI)	77,6 (70,2; 84,0)
komplette Remission (CR) n (%)	19 (12,5)
partielle Remission (PR) n (%)	99 (65,1)
<b>Dauer des Ansprechens (Monate)*</b>	
Median (95 % CI)	45,3 (33,6; NE)
<b>Anteil der Patienten (%) mit Ansprechen nach</b>	
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.

#### 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 Patienten 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 Ansprechrates 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-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 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-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 [ $^{14}\text{C}$ ] 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 [ $^{14}\text{C}$ ] 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  $\geq 50$  kg mit 160 mg zweimal täglich starten sollten.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Selpercatinib- $AUC_{0-\infty}$  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- $AUC_{0-\infty}$  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 epiphysäre 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. Skelettale 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 subklinisch 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 subklinisch 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 (E171)  
Eisen(II, III)-oxid

*Retsevmo 80 mg Hartkapseln*  
Gelatine  
Titandioxid (E171)  
Brillantblau FCF (E133)

#### 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 Behältnisses**

### Plastikflasche

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**

Februar 2024

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