

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Retsevmo 40 mg hårde kapsler

Retsevmo 80 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Retsevmo 40 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 40 mg selpercatinib.

Retsevmo 80 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 80 mg selpercatinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler.

Retsevmo 40 mg hårde kapsler

Grå uigennemsigtig kapsel, 6 x 18 mm (størrelse 2), præget med "Lilly", "3977" og "40 mg" med sort blæk.

Retsevmo 80 mg hårde kapsler

Blå uigennemsigtig kapsel, 8 x 22 mm (størrelse 0), præget med "Lilly", "2980" og "80 mg" med sort blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Retsevmo som monoterapi er indiceret til behandling af voksne med:

- *RET*-fusionspositiv fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som ikke tidligere er behandlet med en *RET*-hæmmer
- *RET*-fusionspositive fremskredne solide tumorer, når behandlingsmuligheder, der ikke er rettet mod *RET*, giver begrænset klinisk fordel eller er udtømt (se pkt. 4.4 og 5.1)

Retsevmo som monoterapi er indiceret til behandling af voksne og unge på 12 år og ældre med:

- *RET*-fusionspositiv fremskreden skjoldbruskkirtelkræft, som er radioaktivt jod-refraktær (hvis radioaktivt jod er relevant)
- *RET*-muteret fremskreden medullær skjoldbruskkirtelkræft (MTC)

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Retsevmo bør iværksættes og overvåges af læger med erfaring i brug af lægemidler mod kræft.

RET-testning

Tilstedeværelsen af en *RET*-genmutation (MTC) eller -fusion (alle andre tumortyper) skal bekræftes ved en valideret test inden iværksættelse af behandling med Retsevmo.

Dosering

Den anbefalede dosis Retsevmo baseret på legemsvægt er:

- Under 50 kg: 120 mg to gange dagligt.
- 50 kg eller derover: 160 mg to gange dagligt.

Hvis patienten kaster op eller glemmer en dosis, skal patienten tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Patienten skal ikke tage en ekstra dosis.

Behandling skal fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Den aktuelle dosis selpercatinib skal reduceres med 50 % ved samtidig administration af en stærk CYP3A-hæmmer. Hvis CYP3A-hæmmeren seponeres, skal dosis af selpercatinib øges (efter 3-5 halveringstider for hæmmeren) til den dosis, der blev brugt inden behandling med hæmmeren.

Dosisjusteringer

Behandling af visse bivirkninger kan kræve dosisafbrydelse og/eller dosisreduktion. Dosisændringer af Retsevmo er sammenfattet i tabel 1 og tabel 2.

Tabel 1 Anbefalede dosisændringer for Retsevmo i tilfælde af bivirkninger baseret på legemsvægt

Dosisændring	Voksne og unge ≥ 50 kg	Voksne og unge < 50 kg
Startdosis	160 mg oralt to gange dagligt	120 mg oralt to gange dagligt
Første dosisreduktion	120 mg oralt to gange dagligt	80 mg oralt to gange dagligt
Anden dosisreduktion	80 mg oralt to gange dagligt	40 mg oralt to gange dagligt
Tredje dosisreduktion	40 mg oralt to gange dagligt	Ikke relevant

Tabel 2 Anbefalede dosisændringer i tilfælde af bivirkninger

Bivirkning		Dosisændring
Forhøjet ALAT eller ASAT	Grad 3 eller grad 4	- Afbryd doseringen, indtil toksiciteten bedres til <i>baseline</i> (se pkt. 4.4 og 4.8). Genoptag ved en dosis reduceret med 2 niveauer. - Hvis selpercatinib efter mindst 2 uger tolereres uden tilbagevendende forhøjet ALAT eller ASAT, øges dosis med 1 dosisniveau. - Hvis selpercatinib tolereres uden tilbagevendende forhøjelse i mindst 4 uger, øges dosis til den, der blev administreret inden forhøjede værdier af ASAT eller ALAT af grad 3 eller 4. - Sponer selpercatinib permanent, hvis der igen forekommer ALAT- eller ASAT-forhøjelser af grad 3 eller 4 på trods af dosisændringer.
Overfølsomhed	Alle grader	- Afbryd doseringen, indtil toksiciteten fortager sig, og påbegynd kortikosteroider ved en dosis på 1 mg/kg (se pkt. 4.4 og 4.8). Genoptag behandlingen med selpercatinib ved 40 mg to gange dagligt, mens steroidbehandlingen fortsættes. Sponer selpercatinib ved tilbagevendende overfølsomhed. - Hvis selpercatinib efter mindst 7 dage tolereres uden tilbagevendende overfølsomhed, øges dosis af selpercatinib trinvist med 1 dosisniveau hver uge, indtil den dosis, der blev givet inden overfølsomhed opstod, er nået. Nedtrap dosis af steroid, når selpercatinib har været tolereret i mindst 7 dage ved den endelige dosis.
Forlængelse af QT-interval	Grad 3	- Afbryd dosering ved QTcF-intervaller > 500 ms indtil QTcF er tilbage ved < 470 ms eller <i>baseline</i> (se pkt. 4.4). - Genoptag behandlingen med selpercatinib ved næste lavere dosis.
	Grad 4	Stop behandlingen med selpercatinib permanent, hvis QT-forlængelsen forbliver ukontrolleret efter to dosisreduktioner, eller hvis patienten har tegn eller symptomer på alvorlig arytmi.

Hypertension	Grad 3	• Patientens blodtryk skal kontrolleres inden påbegyndelse af behandling. • Selpercatinib skal afbrydes midlertidigt ved medicinsk signifikant hypertension, indtil denne kontrolleres med antihypertensiv behandling. Hvis klinisk indiceret, skal doseringen genoptages ved det næste lave dosisniveau (se pkt. 4.4 og 4.8).
	Grad 4	• Selpercatinib skal seponeres permanent, hvis medicinsk signifikant hypertension ikke kan kontrolleres.
Hæmorrhagiske hændelser	Grad 3	• Selpercatinib skal afbrydes indtil bedring til <i>baseline</i>. Genoptag med en reduceret dosis. • Hvis grad 3 hændelser opstår igen efter dosisændring, skal selpercatinib seponeres permanent.
	Grad 4	• Seponer selpercatinib permanent.
Interstitiel lungesygdom(ILS)/Pneumonitis	Grad 2	• Tilbagehold selpercatinib indtil sygdomsopklaring. • Fortsæt på reduceret dosis. • Seponer selpercatinib ved tilbagevendende ILS/pneumonitis.
	Grad 3 eller grad 4	• Seponer selpercatinib.
Andre bivirkninger	Grad 3 eller grad 4	• Selpercatinib skal afbrydes indtil bedring til <i>baseline</i>. Genoptag med en reduceret dosis. • Hvis grad 4 hændelser opstår igen efter dosisændring, skal selpercatinib seponeres permanent.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosen på baggrund af alder (se pkt. 5.2).

Der sås ingen overordnede forskelle i bivirkninger opstået efter behandlingsstart eller effekt af selpercatinib mellem patienter, som var ≥ 65 år og yngre patienter. Der foreligger kun begrænsede data for patienter ≥ 75 år.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosen hos patienter med mild, moderat eller svær nyreinsufficiens. Der foreligger ingen data hos patienter med nyresygdom i slutstadiet eller dialysepatienter (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Nøje overvågning af patienter med nedsat leverfunktion er vigtigt. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let (*Child-Pugh* klasse A) eller moderat (*Child-Pugh* klasse B) nedsat leverfunktion. Patienter med svær (*Child-Pugh* klasse C) nedsat leverfunktion skal have en dosis på 80 mg selpercatinib to gange dagligt (pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Retsevmo må ikke anvendes til børn under 12 år.

Der foreligger ingen data for børn og unge med RET-fusionspositive tumorer bortset fra RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft.

Retsevmo er beregnet til brug fra 12-års alderen til behandling af patienter med RET-muteret MTC og RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft (se pkt. 5.1). Ved RET-muteret MTC og RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft foreligger der meget begrænsede data for børn eller unge under 18 år. Patienterne skal doseres i henhold til legemsvægt (se pkt. 4.2). Baseret på resultater fra et præklinisk studie (se pkt. 5.3) skal åbne vækstplader hos unge patienter overvåges. Dosisafbrydelser eller seponering skal overvejes baseret på sværhedsgraden af eventuelle vækstpladeabnormiteter og en individuel *risk-benefit* vurdering.

Administration

Retsevmo er til oral anvendelse.

Kapslerne skal sluges hele (patienterne må ikke åbne, knuse eller tygge kapslen, inden den sluges) og kan tages med eller uden mad.

Patienterne bør tage doserne på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Retsevmo skal tages i forbindelse med et måltid, hvis det bruges samtidig med en protonpumpehæmmer (se pkt. 4.5).

Retsevmo skal gives 2 timer før eller 10 timer efter H₂-receptorantagonister (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effekt på tværs af tumortyper

Fordelen ved selpercatinib er blevet påvist i enkeltarmsstudier, der omfatter en relativt lille andel af patienter, hvis tumorer udviser RET-genfusioner. Der er påvist favorable effekter af selpercatinib på baggrund af den objektive responsrate og responsvarighed i et begrænset antal tumortyper. Effekten kan være kvantitativ forskellig afhængig af tumortype samt af samtidige genomiske ændringer (se pkt. 5.1). Af disse årsager skal selpercatinib kun anvendes, hvis der ikke er nogen behandlingsmuligheder med konstateret klinisk fordel, eller hvis sådanne behandlingsmuligheder er udtømt (dvs. ingen tilfredsstillende behandlingsmuligheder).

Interstitiel lungesygdom(ILS)/Pneumonitis

Alvorlige, livstruende eller fatale tilfælde af ILS/pneumonitis er blevet rapporteret hos patienter behandlet med selpercatinib (se pkt. 4.8). Patienter bør overvåges for lungesymptomer, der tyder på ILS/pneumonitis. Selpercatinib bør tilbageholdes og patienter bør undersøges omgående for ILS, hvis de viser akutte eller forværrede luftvejssymptomer, som kan være tegn på ILS (f.eks. dyspnø, hoste og feber), og behandles medicinsk passende. Baseret på sværhedsgraden af ILS/pneumonitis bør dosis af selpercatinib afbrydes, reduceres eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT)/aspartat-aminotransferase (ASAT)

Grad ≥ 3 forhøjet ALAT og grad ≥ 3 forhøjet ASAT blev rapporteret hos patienter, som fik selpercatinib (se pkt. 4.8). ALAT og ASAT bør monitoreres inden påbegyndelse af behandling med selpercatinib, hver 2. uge i de første 3 måneder af behandlingen, månedligt i de næste 3 måneder af behandlingen og ellers på klinisk indikation. Afhængigt af omfanget af ALAT- eller ASAT-forhøjelser kan det være nødvendigt at ændre dosis af selpercatinib (se pkt. 4.2).

Hypertension

Hypertension blev rapporteret hos patienter, der fik selpercatinib (se pkt. 4.8). Patientens blodtryk skal kontrolleres inden påbegyndelse af behandling med selpercatinib, monitoreres under behandling med selpercatinib og behandles efter behov med standard antihypertensiv medicin. Afhængigt af graden af forhøjet blodtryk kan det være nødvendigt at ændre dosis af selpercatinib (se pkt. 4.2). Selpercatinib skal seponeres permanent, hvis medicinsk signifikant hypertension ikke kan kontrolleres med blodtryksnedsættende medicin.

Forlængelse af QT-interval

Forlængelse af QT-intervallet blev rapporteret hos patienter, der fik selpercatinib (se pkt. 5.1). Selpercatinib skal bruges med forsigtighed hos patienter med tilstande som f.eks. medfødt langt QT-syndrom eller erhvervet langt QT-syndrom eller andre kliniske tilstande, der prædisponerer for arytmier.

Patienterne skal have et QTcF-interval på ≤ 470 ms og serumelektrolytter inden for normalområdet inden påbegyndelse af behandling med selpercatinib. Elektrokardiogrammer og serumelektrolytter skal monitoreres hos alle patienter efter 1 uges behandling med selpercatinib mindst en gang om måneden i de første 6 måneder og ellers på klinisk indikation, idet hyppigheden justeres på baggrund af risikofaktorer, herunder diarré, opkastning og/eller kvalme. Hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypokalciæmi skal korrigeres inden påbegyndelse af og under behandling med selpercatinib. Patienter som får behandling med lægemidler, der kan medføre forlængelse af QT-intervallet, bør få taget EKG hyppigere. Selpercatinib kan kræve dosisafbrydelse eller -ændring (se pkt. 4.2).

Hypothyroidisme

Hypothyroidisme er blevet rapporteret hos patienter, der får selpercatinib (se pkt. 4.8). *Baseline* laboratoriemåling af skjoldbruskkirtelfunktionen anbefales til alle patienter. Patienter med allerede eksisterende hypothyroidisme bør behandles i henhold til almindelig medicinsk praksis før påbegyndelse af behandling med selpercatinib. Alle patienter bør observeres nøje for tegn og symptomer på skjoldbruskkirteldysfunktion under behandling med selpercatinib.

Skjoldbruskkirtelfunktionen bør overvåges periodisk under behandling med selpercatinib. Patienter, der udvikler skjoldbruskkirteldysfunktion, bør behandles i henhold til standard medicinsk praksis, men patienter kan have utilstrækkelig respons på substitution med levothyroxin (T4), da selpercatinib kan hæmme omdannelsen af levothyroxin til triiodthyronin (T3), og tilskud med liothyronin kan være nødvendigt (se pkt. 4.5).

Stærke CYP3A4-inducere

Samtidig brug af stærke CYP3A4-inducere bør undgås på grund af risikoen for nedsat virkning af selpercatinib (se pkt. 4.5).

Kvinder i den fertile alder/prævention hos kvinder og mænd

Kvinder i den fertile alder skal bruge meget sikker prævention under behandlingen og i mindst 1 uge efter sidste dosis selpercatinib. Mænd med kvindelige reproduktionsdygtige partnere skal bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst 1 uge efter sidste dosis selpercatinib (se pkt. 4.6).

Fertilitet

Ud fra non-kliniske sikkerhedsfund kan den mandlige og kvindelige fertilitet blive kompromitteret ved behandling med Retsevmo (se pkt. 4.6 og 5.3). Både mænd og kvinder skal søge råd om bevarelse af fertilitet under behandlingen.

Overfølsomhed

Overfølsomhed for selpercatinib blev hyppigst observeret hos NSCLC patienter, som havde fået behandling med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi (se pkt. 4.8). Tegn og symptomer på overfølsomhed omfattede feber, udslæt og artralgi eller myalgi med samtidigt fald i trombocytter eller forhøjede aminotransferaser.

Selpercatinib skal afbrydes i tilfælde af overfølsomhed, og steroidbehandling skal påbegyndes. Afhængig af graden af overfølsomhedsreaktioner kan det være nødvendigt at ændre dosis af selpercatinib (se pkt. 4.2). Behandling med steroider skal fortsættes, indtil patienten når måldosen, hvorefter nedtrapning skal finde sted. Seponer selpercatinib permanent ved tilbagevendende overfølsomhed.

Blødning

Alvorlige, herunder dødelige, hæmorrhagiske hændelser blev rapporteret hos patienter, som fik selpercatinib (se pkt. 4.8).

Seponer selpercatinib permanent hos patienter med livstruende eller tilbagevendende alvorlig blødning (se pkt. 4.2).

Tumor lysis syndrom (TLS)

Der er blevet observeret tilfælde af TLS hos patienter behandlet med selpercatinib. Risikofaktorer for TLS omfatter høj tumorbyrde, allerede eksisterende kronisk nyreinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotension og sur urin. Disse patienter bør overvåges nøje og behandles som klinisk indiceret, og passende profylakse, inklusiv hydrering, bør overvejes.

Epifysiolyse af lårbenshovedet hos pædiatriske patienter

Der er blevet rapporteret epifysiolyse af lårbenshovedet hos pædiatriske patienter (< 18 år), som fik selpercatinib (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for symptomer, som indikerer epifysiolyse af lårbenshovedet, og behandles medicinsk og kirurgisk relevant.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på selpercatinibs farmakokinetik

Selpercatinib metaboliseres via CYP3A4. Derfor kan lægemidler, der kan påvirke CYP3A4-enzymaktiviteten ændre selpercatinibs farmakokinetik.

Selpercatinib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystcancerresistent protein (BCRP) *in vitro*. Disse transportører synes ikke at begrænse den orale absorption af selpercatinib, da den orale biotilgængelighed er 73 %, og eksponeringen blev øget minimalt ved samtidig administration af P-gp-hæmmere rifampicin (stigning på ca. 6,5 % og 19 % i henholdsvis AUC₀₋₂₄ og C_{max} for selpercatinib).

Stoffer, der kan øge plasmakoncentrationerne af selpercatinib

Samtidig administration af en enkelt dosis selpercatinib på 160 mg med itraconazol, en stærk CYP3A4-hæmmer, øgede C_{max} og AUC for selpercatinib med henholdsvis 30 % og 130 %, sammenlignet med selpercatinib indgivet alene. Hvis stærke CYP3A- og/eller P-gp-hæmmere, herunder bl.a. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, posaconazol og nefazodon, skal administreres samtidig, skal dosis af selpercatinib reduceres (se pkt. 4.2).

Stoffer, der kan nedsætte plasmakoncentrationerne af selpercatinib

Samtidig administration af rifampicin, en stærk CYP3A4-inducer medførte et fald på henholdsvis ca. 87 % og 70 % i AUC og C_{max} for selpercatinib sammenlignet med selpercatinib alene. Derfor skal samtidig brug af stærke CYP3A4-inducere, herunder bl.a. carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin og perikon (*Hypericum perforatum*) undgås.

Virkninger af selpercatinib på farmakokinetikken for andre lægemidler (øget plasmakoncentration)

Følsomme CYP2C8-substrater

Selpercatinib øgede $C_{\max}$ og AUC for repaglinid (et substrat af CYP2C8) med henholdsvis ca. 91 % og 188 %. Derfor skal samtidig administration af følsomme CYP2C8-substrater (f.eks. odiaquin, cerivastatin, enzalutamid, paclitaxel, repaglinid, torasemid, sorafenib, rosiglitazon, buprenorfin, selezipag, dasabuvir og montelukast) undgås.

Følsomme CYP3A4-substrater

Selpercatinib øgede $C_{\max}$ og AUC for midazolam (en substrat af CYP3A4) med henholdsvis ca. 39 % og 54 %. Derfor skal samtidig brug af følsomme CYP3A4-substrater, (e.g., alfentanil, avanafil, buspiron, conivaptan, darifenacin, darunavir, ebastin, lomitapide, lovastatin, midazolam, naloxegol, nisoldipin, saquinavir, simvastatin, tipranavir, triazolam, vardenafil) undgås.

Samtidig administration af lægemidler, der påvirker gastrisk pH

Selpercatinib har pH-afhængig opløselighed med nedsat opløselighed ved højere pH. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for selpercatinib ved samtidig administration af flere daglige doser ranitidin (H_2 -receptorantagonist) indgivet 2 timer efter dosis af selpercatinib.

Samtidig administration af lægemidler, der er protonpumpehæmmere

Samtidig administration af flere daglige doser omeprazol (en protonpumpehæmmer) nedsatte AUC_{0-INF} og $C_{\max}$ for selpercatinib ved administration i fastende tilstand. Samtidig administration af flere daglige doser omeprazol ændrede ikke i signifikant grad AUC_{0-INF} og $C_{\max}$ for selpercatinib ved administration af Retsevmo sammen med mad.

Samtidig administration af lægemidler, der er substrater af transportere

Selpercatinib hæmmer den renale transporter multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1). *In vivo*-interaktioner for selpercatinib med klinisk relevante substrater af MATE1 som f.eks. kreatinin kan forekomme (se pkt. 5.2).

Selpercatinib er en *in vitro*-hæmmer af P-gp og BCRP. Selpercatinib øgede *in vivo* $C_{\max}$ og AUC af dabigatran som er et P-gp substrat, med henholdsvis 43 % og 38 %, der skal derfor udvises forsigtighed ved behandling med et følsomt P-gp-substrat (f.eks. fexofenadin, dabigatran etexilat, colchicin, saxagliptin), og især dem som har et smalt terapeutisk indeks (f.eks. digoxin) (se pkt. 5.2).

Lægemidler, der kan være mindre effektive, når de gives sammen med selpercatinib

Selpercatinib kan hæmme D2 deiodinase og derved mindske omdannelsen af levothyroxin (T4) til triiodthyronin (T3). Patienter kan derfor have et utilstrækkeligt respons på substitution med levothyroxin, og tilskud med liothyronin kan være nødvendigt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/prævention hos kvinder og mænd

Kvinder i den fertile alder skal bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst 1 uge efter sidste dosis selpercatinib. Mænd og fertile kvinder skal bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst én uge efter sidste dosis selpercatinib.

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelsen af selpercatinib til gravide. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Retsevmo anbefales ikke under graviditet og til fertile kvinder, som ikke bruger prævention. Det må kun bruges ved graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om selpercatinib udskilles i human mælk. En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning bør ophøre under behandling med Retsevmo og i mindst 1 uge efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af selpercatinib på fertilitet hos mennesker. Ud fra resultater af dyrestudier kan den mandlige og kvindelige fertilitet blive kompromitteret ved behandling med Retsevmo (se pkt. 5.3). Både mænd og kvinder skal søge råd om bevarelse af fertilitet under behandlingen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Retsevmo kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, hvis de oplever træthed eller svimmelhed under behandlingen med Retsevmo (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resume af sikkerhedsprofilen

Den samlede hyppighed af bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med selpercatinib fra et åbent, multicenter, dosiseskalierende fase 1/2-studie (LIBRETTO-001) og fra to åbne, multicenter, randomiserede fase 3 komparative studier (LIBRETTO-431 og LIBRETTO-531) er opsummeret. De mest almindelige ($\geq 1,0$ %) alvorlige bivirkninger (ADR'er) er lungebetændelse (5,3 %), blødninger (2,4 %), abdominale smerter (2,1 %), fald i niveauet af natrium i blodet (2,0 %), diarré (1,5 %), overfølsomhed (1,4 %), opkastning (1,3 %), forhøjet kreatinin i blodet (1,3 %), pyreksi (1,3 %), urinvejsinfektioner (1,3 %), forhøjet ALAT (1,0 %) og forhøjet ASAT (1,0 %).

Permanent seponering af Retsevmo ved bivirkninger opstået efter behandlingsstart uanset årsag fandt sted hos 8,8 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der har medført permanent seponering (3 eller flere patienter) var forhøjet ALAT (0,7 %), fatigue (0,5 %) forhøjet ASAT (0,4 %), forhøjet bilirubin i blodet (0,3 %), lungebetændelse (0,3 %), trombocytopeni (0,3 %), blødninger (0,3 %) og overfølsomhed (0,3 %).

Bivirkninger i tabelform

Den samlede hyppighed og alvorlighed af bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med selpercatinib i LIBRETTO-001 studiet, LIBRETTO-431 studiet og LIBRETTO-531 studiet er vist i tabel 3.

Bivirkningerne klassificeres i henhold til MedDRA systemorganklassen og frekvens. Hyppighedsgrupperne defineres ved brug af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Median tid for behandling med selpercatinib var 30,09 måneder (LIBRETTO-001 studiet), 16,7 måneder (LIBRETTO-431 studiet) og 14,9 måneder (LIBRETTO-531 studiet).

Tabel 3 Bivirkninger hos patienter behandlet med selpercatinib (N = 1.188)

MedDRA systemorganklasse	MedDRA foretrukne udtryk	Frekvens for alle grader	Frekvens for grader ≥ 3
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektioner ^a	Meget almindelig	Almindelig
	Lungebetændelse ^b	Meget almindelig	Almindelig
Immunsystemet ^c	Overfølsomhed ^d	Almindelig	Almindelig
Endokrine lidelser	Hypothyroidisme	Meget almindelig	-
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Meget almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine ^e	Meget almindelig	Almindelig
	Svimmelhed ^f	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hjerte	Elektrokardiogram QT forlænget ^g	Meget almindelig	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension ^h	Meget almindelig	Meget almindelig
	Blødning ⁱ	Meget almindelig	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Interstitiel lungesygdom/pneumonitis ^j	Almindelig	Ikke almindelig
	Chylothorax	Almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré ^k	Meget almindelig	Almindelig
	Mundtørhed ^l	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Abdominale smerter ^m	Meget almindelig	Almindelig
	Forstoppelse	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Kvalme	Meget almindelig	Almindelig
	Opkastning ⁿ	Meget almindelig	Almindelig
	Stomatitis ^o	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Chyløs ascites ^p	Almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt ^q	Meget almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Epifysiolyse af lårbenshovedet ^r	Almindelig	Almindelig
Det reproduktive system og mammae	Erektile dysfunktion ^s	Meget almindelig	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ødem ^t	Meget almindelig	Almindelig
	Fatigue ^u	Meget almindelig	Almindelig
	Pyreksi	Meget almindelig	Ikke almindelig

MedDRA systemorganklasse	MedDRA foretrukne udtryk	Frekvens for alle grader	Frekvens for grader ≥ 3
Undersøgelser ^v	Forhøjet ASAT	Meget almindelig	Meget almindelig
	Forhøjet ALAT	Meget almindelig	Meget almindelig
	Fald i niveauet af calcium	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i antallet af lymfocytter	Meget almindelig	Meget almindelig
	Fald i antallet af hvide blodlegemer	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i niveauet af albumin	Meget almindelig	Almindelig
	Forøget kreatinin	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i niveauet af natrium	Meget almindelig	Meget almindelig
	Forhøjet alkalisk fosfatase	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i antallet af trombocytter	Meget almindelig	Almindelig
	Total stigning af bilirubin	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i antallet af neutrofiler	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i niveauet af hæmoglobin	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i niveauet af magnesium	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i niveauet af kalium	Meget almindelig	Almindelig

- ^a Urinvejsinfektioner omfatter urinvejsinfektion, blærebetændelse, urosepsis, escherichia urinvejsinfektion, escherichia nyrebækkenbetændelse, nyreinfection, nitrit urin til stede, nyrebækkenbetændelse, urinrørsbetændelse, bakteriel urinvejsinfektion og urogenital svampeinfektion.
- ^b Lungebetændelse omfatter lungebetændelse, lungeinfektion, aspiration lungebetændelse, empyema, lungekonsolidering, pleural infektion, bakteriel lungebetændelse, stafylokokker lungebetændelse, atypisk lungebetændelse, lungeabces, pneumocystis jirovecii lungebetændelse, pneumokok lungebetændelse, respiratorisk syncytial viral lungebetændelse, infektiøs pleural effusion og viral lungebetændelse.
- ^c Overfølsomhedsreaktioner var kendetegnet ved et makulopapulært udslæt, som i mange tilfælde følger efter feber med tilhørende artralgi/myalgier i patientens første behandlingsserie (typisk mellem dag 7-21).
- ^d Hypersensitivitet inkluderer stof hypersensitivitet og hypersensitivitet.
- ^e Hovedpine inkluderer hovedpine, sinus hovedpine og spændingshovedpine.
- ^f Svimmelhed inkluderer svimmelhed, vertigo, præsynkope og postural svimmelhed.
- ^g Elektrokardiogram QT forlænget inkluderer elektrokardiogram QT forlængelse og elektrokardiogram abnormt interval.
- ^h Hypertension inkluderer hypertension og forhøjet blodtryk.
- ⁱ Blødning omfatter epistaxis, hæmoptyse, kontusion, hæmaturi, rektal blødning, vaginal blødning, cerebral blødning, traumatisk hæmatom, blod tilstede i urinen, konjunktivblødning, ekkymose, gingival blødning, hæmatochesi, petekkier, blodblærer, spontant hæmatom, abdominalvægs hæmatom, anal blødning, angina bullosa blødning, dissemineret intravaskulær koagulation, øjenblødning, gastrisk blødning, gastrointestinal blødning, intrakraniell blødning, subkutan blødning, hæmorroide blødninger, leverhæmatom, intraabdominal blødning, mundblødning, øsofageal blødning, hæmatom i pelvis, periorbitalt hæmatom, periorbital blødning, periorbital blødning, svælgblødning, lungekontusion, purpura, retroperitonealt hæmatom, hudblødning, subaraknoidal blødning, divertikulum tarmblødning, øjenhæmatom, hæmatemese, blødning, hæmoragisk slagtilfælde, leverblødning, larynx blødning, nedre gastrointestinal blødning, melæna, menorrhagi, okkult ikke-synligt blod i afføringen, blødning efter procedure, postmenopausal blødning, nethindeblødning, scleral blødning, subdural blødning, traumatisk hæmothorax, tumorbldning, øvre gastrointestinal blødning, uterinblødning, hæmatom på et karpunktsted, hæmartrose og hæmatom.

- j Interstitiel lungesygdom/pneumonitis omfatter interstitiel lungesygdom, pneumonitis, strålingspneumonitis, restriktiv lungesygdom, akut respiratorisk distress syndrom, alveolitis, bronchiolitis, langerhans' cellehistiocytose, lungestrålingsskade, cystisk lungesygdom, lungeinfiltration og lungeopacitet.
- k Diarré inkluderer diarré, anal inkontinens, hastende afføring, hyppige tarmbevægelser og gastrointestinalt hypermotilitet.
- l Mundtørhed inkluderer tør mund og mucosal tørhed.
- m Abdominale smerter inkluderer abdominal smerter, kranie mavesmerter, abdominalt ubehag, kaudale mavesmerter og gastrointestinale smerter.
- n Opkastning omfatter opkastning, retching og regurgitation.
- o Stomatitis omfatter stomatitis, mundsår, slimhindebetændelse og oral slimhindeblærer.
- p Chylous ascites omfatter chylous ascites og ascites chylous (MedDRA LLTs).
- q Udslæt omfatter udslæt, makulopapuløst udslæt, dermatitis, hudexfoliering, macularudslæt, erytematøst udslæt, urticaria, allergisk dermatitis, eksfoliativt udslæt, papuløst udslæt, morbilliformt udslæt, kløende udslæt, vesikulært udslæt, malar udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, pustuløst udslæt og hudreaktion.
- r Epifysiolyse af lårbenshovedet er almindeligt observeret (6,4 %) hos pædiatriske patienter (< 18 år) behandlet med selpercatinib (n = 47).
- s Erektile dysfunktion er blevet observeret meget almindeligt (12,4 %) hos mandlige patienter behandlet med selpercatinib i kliniske studier (n = 986).
- t Ødem omfatter perifert ødem, ansigtsødem, periorbitalt ødem, hævet ansigt, lokaliseret ødem, perifer hævelse, generaliseret ødem, øjenlågødem, hævede øjne, lymfødem, genitale ødemer, hævelse af pungen, angioødem, øjenødem, ødem, pungødem, hudødem, hævelse, orbitalt ødem, testikelhævelse, vulvovaginal hævelse, orbital hævelse, penisødem, periorbital hævelse og hævelse af øjenlåg.
- u Fatigue inkluderer fatigue, asteni og utilpashed.
- v Baseret på laboratoriemålinger. Procentdelen er beregnet ud fra antallet af patienter med *baseline*-vurdering og mindst én post-*baseline*-vurdering som nævneren.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger hos patienter som får selpercatinib

Aminotransferaseforhøjelser (forhøjet ASAT/ALAT)

Ud fra laboratorie-vurderinger blev der rapporteret ALAT- og ASAT-forhøjelser hos henholdsvis 59,4 % og 61 % af patienterne. Der blev rapporteret om ALAT- eller ASAT-forhøjelser af grad 3 eller 4 hos henholdsvis 14,1 % og 9,5 % af patienterne.

Den mediane tid til første forekomst var: ASAT-forhøjelse 4,7 uger (interval: 0,7, 227,9), ALAT-forhøjelse 4,4 uger (interval: 0,9, 186,1) i LIBRETTO-001, ASAT-forhøjelse 5,1 uger (interval: 0,7, 88,1), ALAT-forhøjelse 5,1 uger (interval: 0,7, 110,9) i LIBRETTO-431 og ASAT-forhøjelse 6,1 uger (interval: 0,1, 85,1), ALAT-forhøjelse 6,1 uger (interval: 0,1, 85,1) i LIBRETTO-531.

Det anbefales at justere dosis hos patienter, der udvikler ALAT- eller ASAT-forhøjelser af grad 3 eller 4 (se pkt. 4.2).

Forlængelse af QT-interval

Hos de 837 patienter i LIBRETTO-001 studiet som fik foretaget et EKG, viste en gennemgang af data, at 8,1 % af patienterne havde en maksimal QTcF-værdi efter *baseline* på > 500 msek., og 21,6 % af patienterne havde en maksimal stigning fra *baseline* i QTcF-intervaller på > 60 msek. Hos de 156 patienter i LIBRETTO-431 som fik foretaget et EKG, havde 5,1 % af patienterne en maksimal QTcF-værdi efter *baseline* på > 500 msek. og 16,7 % af patienterne havde en maksimal stigning fra *baseline* i QTcF-intervaller på > 60 msek. Hos de 191 patienter i LIBRETTO-531 studiet som fik foretaget et EKG, havde 3,7 % af patienterne en maksimal QTcF-værdi efter *baseline* på > 500 msek., og 17,8 % af patienterne havde en maksimal stigning fra *baseline* i QTcF-intervaller på > 60 msek.

Der blev ikke rapporteret nogen *Torsade de pointes*, hændelser af grad ≥ 3 eller klinisk signifikante behandlingsfremkaldende arytmier, ventrikulær takykardi, ventrikelflimren eller ventrikulær flagren i LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 og LIBRETTO-531 studierne. Der blev rapporteret fatale hændelser i form af pludselig død eller hjertestop hos patienter med signifikant hjertehistorik. På tværs

af alle studier seponerede to patienter (0,2 %) behandling med selpercatinib på grund af QT-forlængelse. Der kan være behov for dosisudsættelse eller -modifikation under behandling med Retsevmo (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hypertension

Hos de 837 patienter som fik foretaget blodtryksmålinger i LIBRETTO-001 studiet, var den maksimale stigning af medianen fra *baseline* i systolisk tryk 32 mm Hg (interval: -15, +100).

Resultaterne for diastolisk blodtryk var de samme, men stigningerne var af mindre grad. I LIBRETTO-001, bibeholdt kun 10,3 % af patienterne deres *baseline*-grad under behandlingen, 40,7 % havde en stigning på 1 grad, 38,5 % på 2 grader og 9,8 % på 3 grader. En uønsket behandlingshændelse af hypertension blev rapporteret hos 44,8 % af patienter med tidligere hypertension (28,2 % med grad 3, 4), og 41,7 % af patienterne uden tidligere hypertension (14,1 % med grad 3, 4).

Hos de 154 patienter behandlet med selpercatinib, som fik foretaget blodtryksmålinger i LIBRETTO-431, bibeholdt 23,4 % af patienterne, der blev behandlet med selpercatinib, deres *baseline*-grad under behandlingen, 49,4 % havde en stigning på 1 grad, 22,7 % havde en stigning på 2 grader og 3,3 % havde en stigning på 3 grader.

Hos de 192 patienter behandlet med selpercatinib, som fik foretaget blodtryksmålinger i LIBRETTO-531, bibeholdt 20,8 % af patienterne, der blev behandlet med selpercatinib, deres *baseline*-grad under behandlingen, 43,8 % havde en stigning på 1 grad, 27,6 % havde en stigning på 2 grader og 6,8 % havde en stigning på 3 grader.

Generelt udviste i alt 19,8 % af patienterne i LIBRETTO-001, 20,3 % i LIBRETTO-431 og 19,2 % af patienterne i LIBRETTO-531 behandlingsrelateret hypertension af grad 3 (defineret som maksimalt systolisk blodtryk over 160 mm Hg). Grad 4 af behandlingfremkaldt hypertension blev rapporteret hos 0,1 % af patienterne i LIBRETTO-001 og ingen rapporteringer i LIBRETTO-431 og LIBRETTO-531. To patienter (0,2 %) fik seponeret behandlingen permanent på grund af hypertension i LIBRETTO-001 og ingen patienter i LIBRETTO-431 og LIBRETTO-531. Det anbefales at justere dosis hos patienter, som udvikler hypertension (se pkt. 4.2). Selpercatinib skal seponeres permanent, hvis medicinsk signifikant hypertension ikke kan kontrolleres med antihypertensiv behandling (se pkt. 4.4).

Overfølsomhed

Tegn og symptomer på overfølsomhed omfattede feber, udslæt og artralgi eller myalgi med samtidigt fald i trombocytter eller forhøjet aminotransferase.

24,0 % (201/837) af patienterne behandlet med selpercatinib i LIBRETTO-001 studiet var tidligere behandlet med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi. Overfølsomhed forekom hos 5,7 % (48/837) af patienter behandlet med selpercatinib, herunder grad 3-overfølsomhed hos 1,9 % (16/837) af patienterne.

Af de 48 patienter med overfølsomhed i LIBRETTO-001 havde 54,2 % (26/48) NSCLC og havde tidligere været behandlet med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi.

Grad 3 overfølsomhed forekom hos 3,5 % (7/201) af de patienter, som tidligere havde været behandlet med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi i LIBRETTO-001.

Median tid til debut var 1,9 uger (interval: 0,7 til 203,9 uger) i LIBRETTO-001: 1,7 uger hos patienter, som tidligere har været behandlet med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi, og 4,4 uger hos patienter, som var anti-PD-1/PD-L1 immunterapinaive.

LIBRETTO-431 studiet inkluderede patienter med avanceret eller metastatisk NSCLC.

Overfølsomhed forekom hos i alt 1,9 % (3/158) af de patienter, der fik selpercatinib, herunder grad 3 overfølsomhed hos 0,6 % (1/158) af patienterne. I en integreret analyse af patienter med NSCLC, der fik selpercatinib, og som tidligere var blevet behandlet med anti-PD-1/PD-L1 terapi, baseret på studierne LIBRETTO-001 og LIBRETTO-431 (n = 205), forekom overfølsomhed hos 16,6 % af patienterne, herunder overfølsomhed af grad ≥ 3 hos 5,9 % af patienterne.

LIBRETTO-531 studiet inkluderede patienter med avanceret eller metastatisk MTC. Overfølsomhed forekom hos 1 patient (0,5 % [1/193]) behandlet med selpercatinib. Denne ene patient oplevede grad 3 overfølsomhed.

Der kan være behov for dosisudsættelse eller -modifikation under behandling med Retsevmo (se pkt. 4.2).

Blødning

Hæmorrhagiske hændelser af $\geq$ grad 3 forekom hos 2,5 % af patienter behandlet med selpercatinib på tværs af studierne LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 og LIBRETTO-531. I LIBRETTO-001 inkluderede dette 4 (0,5 %) patienter med dødelige hæmorrhagiske hændelser, to tilfælde af cerebral blødning og en hændelse hver af hhv. blødning på trakeostomist og hæmoptyse. Ingen dødelige hæmorrhagiske hændelser blev rapporteret hos patienter behandlet med selpercatinib i LIBRETTO-431 eller LIBRETTO-531. Den mediane tid til debut var 34,1 uger (interval: 0,1 uge til 234,6 uger) i LIBRETTO-001, 16,8 uger (interval: 1,1 til 94,1 uger) i LIBRETTO-431 og 10,7 uger (interval: 1,0 til 124,1 uger) i LIBRETTO-531.

Selpercatinib skal seponeres permanent hos patienter med livstruende eller tilbagevendende alvorlig blødning (se pkt. 4.2).

Yderligere oplysninger om særlige populationer

Pædiatrisk population

Der var 3 patienter < 18 år (interval: 15-17) med RET-muteret MTC i LIBRETTO-001. Der var 8 patienter < 18 år (interval: 12-17) med RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft i LIBRETTO-121. Der var 1 patient på 12 år med RET-muteret MTC i LIBRETTO-531. Der er blevet rapporteret tilfælde af epifysiolyse af lårbenshovedet hos patienter < 18 år behandlet med selpercatinib (se pkt. 4.4). Der er ikke identificeret andre unikke sikkerhedsfund hos børn under 18 år.

Ældre

Hos patienter behandlet med selpercatinib var 24,7 % ≥ 65 -74 år, 8,6 % var 75-84 år, og 1,0 % ≥ 85 år i LIBRETTO-001 studiet. I LIBRETTO-431 studiet var 26,6 % af patienterne behandlet med selpercatinib ≥ 65 -74 år, 9,5 % var 75-84 år og 1,3 % var ≥ 85 år. I LIBRETTO-531 studiet var 20,2 % af patienterne behandlet med selpercatinib ≥ 65 -74 år, 5,2 % var 75-84 år og ingen var ≥ 85 år.

Hyppigheden af alvorlige bivirkninger, der blev rapporteret, var højere hos patienter ≥ 65 -74 år (58,0 %), 75-84 år (62,5 %) og ≥ 85 år (100,0 %), end hos patienter < 65 år (46,7 %) i LIBRETTO-001 og i LIBRETTO-431 ≥ 65 -74 år (38,1 %), 75-84 år (46,7 %), ≥ 85 år (50,0 %), end hos patienter < 65 år (31,3 %). I LIBRETTO-531 var hyppigheden af alvorlige bivirkninger, der blev rapporteret, højere hos patienter på 75-84 år (50 %) end hos patienter < 65 år (20,8 %) og 65-74 år (17,9 %).

I LIBRETTO-001 studiet var hyppigheden af bivirkninger, der førte til seponering af selpercatinib, højere hos patienter ≥ 65 -74 år (10,1 %), 75-84 år (19,4 %) og ≥ 85 år (37,5 %), end hos patienter < 65 år (7,6 %). I LIBRETTO-431 studiet var hyppigheden af bivirkninger, der førte til seponering af selpercatinib, højere hos patienter ≥ 65 -74 år (14,3 %), 75-84 år (20,0 %) end hos patienter < 65 år (7,1 %). Ingen patienter ≥ 85 år seponerede selpercatinib på grund af bivirkninger. I LIBRETTO-531 var hyppigheden af bivirkninger, der førte til seponering af selpercatinib, højere hos patienter på 75-84 år (10 %) og ≥ 65 -74 år (7,7 %) end hos patienter < 65 år (3,5 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke konstateret symptomer på overdosering. I tilfælde af mistanke om overdosering skal der gives understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer og immunmodulerende stoffer, antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX22

Virkningsmekanisme

Selpercatinib er en hæmmer af *rearranged during transfection (RET)* receptortyrosinkinase. Selpercatinib hæmmede *wild-type* RET og flere muterede RET-isoformer samt VEGFR1 og VEGFR3 med IC₅₀-værdier fra 0,92 nM til 67,8 nM. I andre enzymanalyser hæmmede selpercatinib også FGFR 1, 2 og 3 ved højere koncentrationer, der stadig var klinisk opnåelige. I en bindingsanalyse ved en koncentration på 1 µM selpercatinib blev der observeret signifikant antagonistbindingsaktivitet (> 50 %) for 5-HT (serotonin) transporter (70,2 % antagonist) og α_{2C} adrenoreceptor (51,7 % antagonist). Koncentrationen på 1 µM er ca. 7 gange højere end den maksimale ubundne plasmakoncentration ved den effektive dosis af selpercatinib.

Visse punktmutationer i RET eller kromosomal mutation, der involverer in-frame fusioner af RET med diverse partnere, kan medføre konstitutiv aktiverede kimeriske RET-fusionsproteiner, der kan virke som onkogene *drivere* ved at fremme celleproliferation af tumorcellelinjer. I *in vitro* og *in vivo* tumormodeller viste selpercatinib anti-tumor aktivitet i celler, der indeholder konstitutiv aktivering af RET-protein som følge af genfusioner og -mutationer, herunder CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M og RET M918T. Derudover viste selpercatinib antitumoraktivitet i mus intrakranielt efter implantation af en patientderiveret RET-fusionspositiv tumor.

Farmakodynamiske egenskaber

Kardiel elektrofysiologi

I et grundigt QT-studie med positiv kontrol hos 32 raske frivillige blev der ikke påvist nogen større ændring (dvs. > 20 ms) i QTcF-intervallet ved samme koncentrationer af selpercatinib, som dem der blev observeret med en terapeutisk doseringsplan. En analyse af eksponering-respons viste, at supratherapeutiske koncentrationer kunne medføre en stigning i QTc > 20 ms.

Hos patienter behandlet med selpercatinib blev der rapporteret forlængelse af QT-intervallet. Der kan derfor være behov for dosisafbrydelse eller -ændring hos patienterne (se pkt. 4.2 og 4.4).

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af Retsevmo blev vurderet hos voksne patienter med RET-fusionspositiv fremskreden NSCLC, RET-fusionspositiv fremskreden skjoldbruskkirtelkræft, andre RET-fusionspositive fremskredne solide tumorer og hos voksne og unge patienter med RET-muteret fremskreden MTC inkluderet i et multicenter-, åbent, enkeltgruppe- klinisk fase 1/2-studie: Studie LIBRETTO-001. Effekten af Retsevmo i RET-fusionspositiv NSCLC blev bekræftet i fase 3 studiet LIBRETTO-431 (se pkt. 'Behandlingsnaiv RET-fusionspositiv NSCLC'). Effekten af Retsevmo i RET-muteret MTC blev bekræftet i fase 3 studiet LIBRETTO-531 (se pkt. 'Vandetanib og cabozantinib naive RET-muteret medullær skjoldbruskkirtelkræft (MTC)').

LIBRETTO-001 studiet omfattede to dele: fase 1 (dosiseskalering) og fase 2 (dosisudvidelse). Det primære formål med fase 1-delen var at bestemme den anbefalede fase 2-dosis af selpercatinib. Det primære formål med fase 2-delen var at vurdere antitumor effekt af selpercatinib ved bestemmelse af ORR vurderet af en uafhængig review komité. Patienter med målbar eller ikke-målbar sygdom i henhold til RECIST 1.1 med påvist RET-genændring i tumoren blev inkluderet. Patienter med CNS-metastaser var egnede, hvis de var stabile, mens patienter med symptomatisk primær CNS-tumor, metastaser, leptomeningeal carcinomatose eller kompression af rygmærven blev ekskluderet. Patienter med kendt primær driver-ændring bortset fra RET, klinisk signifikant aktiv kardiovaskulær sygdom eller tidligere myokardieinfarkt, QTcF-interval > 470 msek blev ekskluderet. Patienter i fase 2-delen af studiet fik Retsevmo 160 mg oralt to gange dagligt indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. Påvisning af en RET-genændring blev foretaget prospektivt på

lokale laboratorier ved hjælp af næstegenerations sekventering (NGS), polymerasekædereaktion (PCR) eller fluorescens-in situ-hybridisering (FISH). Det primære effektrelaterede udfaldsmål var objektiv response rate (ORR) ifølge RECIST v1.1 som evalueret af Blinded Independent Review Committee (IRC). Sekundære effektrelaterede udfaldsmål inkluderede varighed af respons (DOR), progressionsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS).

Behandlingsnaiv RET-fusionspositiv NSCLC

LIBRETTO-431

Effekten af Retsevmo i RET-fusionspositiv NSCLC blev bekræftet i LIBRETTO-431, et fase 3, multicenter, randomiseret, åbent komparatorstudie, hvor selpercatinib blev sammenlignet med platinbaseret behandling og behandling med pemetrexed med eller uden pembrolizumab hos patienter med fremskreden eller metastatisk RET-fusionspositiv NSCLC. Voksne patienter med histologisk bekræftet, inoperabel, lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC uden tidligere systemisk behandling for metastatisk sygdom var kvalificerede. Patienter, der fik adjuverende eller neoadjuverende behandling, hvor den sidste dosis systemisk behandling var afsluttet mindst 6 måneder før randomisering, var også kvalificerede. Patienterne fik 160 mg selpercatinib to gange dagligt (startdosis) eller platinbaseret behandling og behandling med pemetrexed med eller uden pembrolizumab. Patienterne blev stratificeret efter geografisk region (Østasien vs. andre steder), status med hensyn til investigatorvurderede hjernemetastaser ved *baseline* (fraværende eller ukendt vs. til stede), og om investigator havde haft til hensigt (før randomisering) at behandle patienten med eller uden pembrolizumab. Det primære effektmål var PFS pr. RECIST 1.1 af BICR. Sekundære effektmål omfattede OS, ORR/DOR/DCR af BICR, intrakranielt ORR/DOR af BICR og tid til forværring af lungesymptomer af NSCLC-SAQ.

Af de 261 patienter, der blev rekrutteret og randomiseret i studiet LIBRETTO-431 *intention to treat* (ITT)-populationen, blev 212 stratificeret ud fra om investigator havde til hensigt, at patienten skulle have pembrolizumab (før randomisering) for at danne ITT-Pembrolizumab-populationen. I ITT-Pembrolizumab-populationen fik 129 patienter selpercatinib, mens 83 fik platinbaseret pemetrexed kemoterapi med pembrolizumab. Medianalderen for patienter i ITT-Pembrolizumab-populationen var 61,5 år (interval: 31 til 84 år). 53,3 % af patienterne var kvinder. 41,3 % af patienterne var hvide, 56,3 % var asiater, 1 % var sorte. 67,9 % var aldrig rygere. I ITT-Pembrolizumab-populationen havde 93 % metastatisk sygdom, og 20,3 % af patienterne havde CNS-metastaser ved *baseline*. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (96,7 %) eller 2 (3,3 %). Den mest almindelige fusionspartner var KIF5B (44,8 %), efterfulgt af CCDC6 (9,9 %). Studiet opfyldte sit primære endepunkt om at forbedre PFS i både ITT-Pembrolizumab- og ITT-populationerne. Primære effektresultater for ITT-Pembrolizumab-populationen for behandlingsnaive patienter med RET-fusionspositiv NSCLC er opsummeret i tabel 4 og figur 1.

Table 4 LIBRETTO-431: Sammenfatning af effektdata (BICR-vurdering, ITT-Pembrolizumab-population)

	Selpercatinib	Kontrol (platinbaseret pemetrexed kemoterapi med pembrolizumab)
Progressionsfri overlevelse	N = 129	N = 83
Median [måneder] (95 % CI)	24,84 (16,89, NE)	11,17 (8,77, 16,76)
Hazard ratio (95 % CI)	0,465 (0,309, 0,699)	
Stratificeret log rank p-værdi	0,0002	
24 måneders PFS-rate (%) (95 % CI)	54,2 (43,6, 63,6)	31,6 (20,1, 43,7)
Objektiv respons (CR + PR)		
% (95 % CI)	83,7 (76,2, 89,6)	65,1 (53,8, 75,2)
Komplet respons n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Partiel respons n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Varighed af respons*		

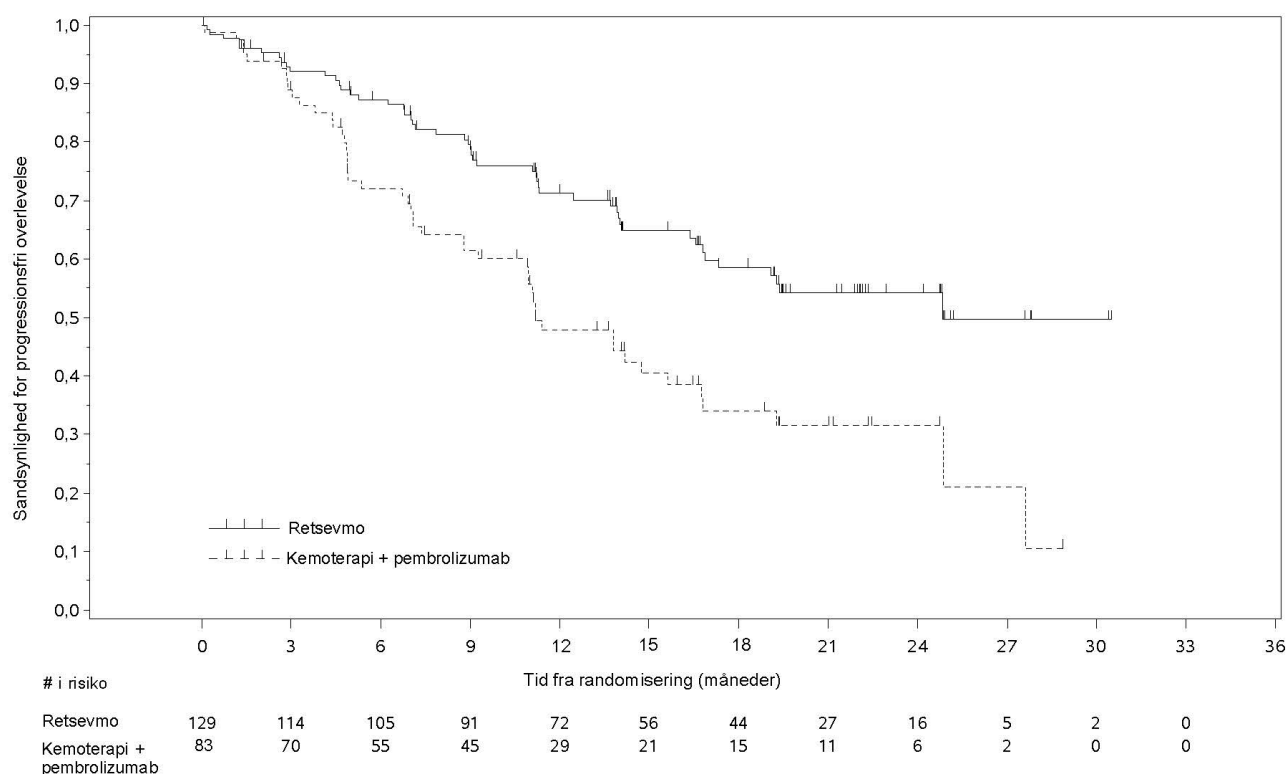
Median [måneder] (95 % CI)	24,18 (17,94, NE)	11,47 (9,66, 23,26)
Rate (%) af patienter med varighed af respons		
24 måneder (95 % CI)	59,6 (47,5, 69,8)	22,8 (6,3, 45,5)

NE = kan ikke beregnes

*Median varighed for opfølgning var 17,97 måneder (25., 75. percentil: 12,32, 21,03) i selpercatinib-armen og 14,55 måneder (25., 75. percentil: 9,69, 20,73) i kontrolarmen.

Data skæringsdato: 01. maj 2023.

Figur 1. LIBRETTO-431: Kaplan-Meier plot af progressionsfri overlevelse (BICR-vurdering, ITT-Pembrolizumab-population)



Data skæringsdato: 01. maj 2023.

OS var ikke modent på tidspunktet for den primære PFS-analyse. På tidspunktet for en opdateret deskriptiv interimanalyse af OS (43 % af de prespecifiserede OS-hændelser nødvendige for den endelige analyse, med en datalås den 1. maj 2024) blev der i ITT-populationen observeret 75 hændelser på tværs af de to arme, og HR var 1,259 ([95 % CI: 0,777; 2,040]; $p = 0,3496$). Efter 30 måneder var den estimerede samlede overlevelse 71 % (95 % CI: 63, 78) og 76 % (95 % CI: 66, 84) i henholdsvis selpercatinib-armen og kontrolarmen. OS kan være blevet påvirket af ubalancen i post-progressionsbehandlinger. Af 68 patienter i kontrolarmen, som havde sygdomsprogression, fik 50 patienter (74 %) selpercatinib ved progression. Af 71 patienter i selpercatinib-armen, som havde sygdomsprogression, fik 16 (23 %) kemoterapi og/eller immunchekpoint-hæmmer, og 44 (62 %) fortsatte med at få selpercatinib.

I ITT-Pembrolizumab-populationen forsinkede selpercatinib signifikant tiden for forværring af patientrapporterede NSCLC-symptomer, målt ved NSCLC-*Symptom Assessment Questionnaire* samlede score ($\geq$ stigning på 2 point) sammenlignet med kontrolgruppen (HR: 0,34 [95 % CI: 0,20; 0,55]; mediantiden blev ikke nået for selpercatinib-armen mod 1,9 måneder [95 % CI: 0,7; 6,6]) for kontrolarmen. Derudover forsinkede selpercatinib signifikant tiden for bekræftet forringelse af fysisk funktion og opretholdt generel livskvalitet over tid.

LIBRETTO-001

Af de 362 RET-fusionspositive NSCLC patienter inkluderet i LIBRETTO-001, var 69 behandlingsnaive. Medianalderen var 63 år (interval 23 år til 92 år). 62,3 % af patienterne var kvinder.

69,6 % af patienterne var hvide, 18,8 % var asiatiske, 5,8 % var sorte og 69,6 % havde aldrig røget. De fleste patienter (98,6 %) havde metastatisk sygdom ved inkludering og 23,2 % havde CNS metastase ved *baseline* vurderet af undersøger. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (94,2 %) eller 2 (5,8 %). Den mest almindelige fusionspartner var KIF5B (69,6 %), efterfulgt af CCDC6 (14,5 %) og så NCOA4 (1,4 %). Effektræsultater for behandlingsnaive RET-fusionspositive NSCLC patienter er sammenfattet i tabel 5.

Tabel 5 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons

	Patienter egnede pga. effekt IRC-vurdering
N	69
Objektiv respons (CR + PR)	
% (95 % CI)	82,6 (71,6, 90,7)
Komplet respons n (%)	5 (7,2)
Partiel respons n (%)	52 (75,4)
Varighed af respons (måneder)*	
Median, 95 % CI	20,23 (15,4, 29,5)
Rate (%) af patienter med varighed af respons	
≥ 6 måneder (95 % CI)	87,5 (75,5, 93,8)
≥ 12 måneder (95 % CI)	66,7 (52,4, 77,6)

*Median varighed for opfølgning var 37,09 måneder (25., 75. percentil: 24,0, 45,1)

Data skæringsdato: 13. januar 2023.

Tidligere behandlede RET-fusionspositiv NSCLC

I alt havde 247 patienter før modtaget platinbaseret kemoterapi i LIBRETTO-001 studiet. Medianalderen var 61 år (interval 23 år til 81 år). 56,7 % af patienterne var kvinder. 43,7 % var hvide, 47,8 % var asiatiske, 4,9 % var sorte og 66,8 % havde aldrig røget. De fleste patienter (98,8 %) havde metastatisk sygdom ved inkludering og 31,2 % havde CNS metastase ved *baseline* vurderet af undersøger. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (97,1 %) eller 2 (2,8 %). Den mest almindelige fusionspartner var KIF5B (61,9 %), efterfulgt af CCDC6 (21,5 %) og så NCOA4 (2,0 %). Medianantallet af tidligere modtaget systemiske behandlinger var 2 (interval 1-15) og 43,3 % (n = 107/247) modtog 3 eller flere tidligere systemiske behandlingerregimier; tidligere behandlinger inkluderede anti PD1/PD-LI terapi (58,3 %), multi-kinase hæmmer (MKI) (31,6 %) og taxaner (34,8 %); 41,3 % modtog andre systemiske terapier. Effektivitetsresultater for tidligere behandlede RET-fusionspositive NSCLC patienter er sammenfattet i tabel 6.

Tabel 6 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons

	Patienter egnede pga. effekt IRC-vurdering
N	247
Objektiv respons (CR + PR)	
% (95 % CI)	61,5 (55,2, 67,6)
Komplet respons n (%)	20 (8,1)
Partiel respons, (%)	132 (53,4)
Varighed af respons (måneder)*	
Median (95 % CI)	31,6 (20,4, 42,3)
Rate (%) af patienter med varighed af respons	
≥ 6 måneder (95 % CI)	87,0 (80,4, 91,5)
≥ 12 måneder (95 % CI)	73,0 (65,0, 79,5)

*Median varighed af opfølgning var 39,52 måneder (25., 75. percentil: 24,6, 45,0)

Data skæringsdato: 13. januar 2023.

CNS-respons ved RET-fusionspositiv NSCLC

I LIBRETTO-431 studiet var CNS ORR vurderet af BICR 82,4 % (14/17 95 % CI: 56,6; 96,2) hos de 17 patienter med målbare hjernemetastaser ved *baseline*, der blev behandlet med selpercatinib mod 58,3 % (7/12 95 % CI: 27,7 til 84,4) hos de 12 patienter i kontrolarmen i ITT-Pembrolizumab-populationen. CR blev observeret hos 6/17 (35,3 %) af patienterne i selpercatinib-armen mod 2/12 (16,7 %) patienter i kontrolarmen. Med en median opfølgningstid for DOR på 9,92 måneder (95 % CI: 7,66; 18,10) i selpercatinib-armen og 12,68 måneder (95 % CI: 2,79, NE) i kontrolarmen blev DOR medianen ikke nået for selpercatinib (95 % CI: 7,62, NE) sammenlignet med 13,4 måneder (95 % CI: 3,45, NE) for kontrol. Hos 192 patienter med tilgængelige intrakranielle *baseline*-scanninger var den årsagsspecifikke hazard ratio for tiden til CNS-progression, vurderet af BICR, 0,28; 95 % CI: 0,12; 0,68 (HR på 0,17; 95 % CI: 0,04; 0,69 for 150 patienter uden intrakranielle metastaser ved *baseline* og HR på 0,61; 95 % CI: 0,19; 1,92 for 42 patienter med intrakranielle metastaser ved *baseline*). 8 patienter (6,7 %) i selpercatinib-armen havde en første hændelse af CNS-progression sammenlignet med 13 patienter (18,1 %) i kontrolarmen.

CNS ORR vurderet af IRC var 84,6 % (22/26; 95 % CI: 65,1, 95,6) i 26 patienter med målbar sygdom i LIBRETTO-001 studiet. CR var observeret i 7 (26,9 %) patienter og PR i 15 (57,5 %) patienter. Den mediane CNS DOR var 9,36 måneder (95 % CI: 7,4, 15,3).

Systemisk behandlingsnaiv RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft

Af de RET-fusionspositive patienter med skjoldbruskkirtelkræft naive med hensyn til systemiske behandlinger bortset fra radioaktivt jod, og som var inkluderet i LIBRETTO-001, havde 24 patienter mulighed for at blive fulgt i mindst 6 måneder og blev anset for egnede ud fra effekt. Medianalderen var 60,5 år (interval: 20-84 år). 58,3 % af patienterne var mænd. 75 % af patienterne var hvide. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (95,8 %) eller 2 (4,2 %). 100 % af patienterne havde en historie med metastatisk sygdom. 22 ud af de 24 patienter (91,7 %) fik radioaktivt jod før inklusion og blev derfor betragtet som radioaktivt jod-refraktær. De forskellige histologier hos de 24 patienter omfattede: papillær (n = 23) og dårlig differentieret (n = 1). Den mest almindelige fusionspartner var CCDC6 (62,5 %) efterfulgt af NCOA4 (29,2 %). Effekteresultater hos patienter med systemisk behandlingsnaiv RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft er sammenfattet i tabel 7.

Tabel 7 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons

	Patienter egnede pga. effekt IRC-vurdering
N	24
Objektiv respons (CR + PR)	
% (95 % CI)	95,8 (78,9, 99,9)
Komplet respons n (%)	5 (20,8)
Partiel respons n (%)	18 (75,0)
Varighed af respons (måneder)*	
Median (95 % CI)	NE (42,8, NE)
Hyppighed (%) af patienter med responsvarighed	
≥ 12 måneder (95 % CI)	100,0 (NE, NE)
≥ 24 måneder (95 % CI)	90,9 (50,8, 98,7)

NE = kan ikke beregnes

*Median varighed af opfølgning var 17,81 måneder (25., 75. percentil: 9,2, 42,3)

Data skæringsdato: 13. januar 2023.

Tidligere behandlet RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft

Af de RET-fusionspositive patienter med skjoldbruskkirtelkræft, der tidligere havde fået systemisk behandling bortset fra radioaktivt jod, og som var inkluderet i LIBRETTO-001, havde 41 patienter mulighed for at blive fulgt i mindst 6 måneder og blev anset for egnede ud fra effekt. Medianalderen var 58 år (interval 25-88 år). 43,9 % af patienterne var mænd. 58,5 % af patienterne var kaukasiske, mens 29,3 % var asiatiske og 7,3 % var sorte. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1

(92,7 %) eller 2 (7,3 %). 100 % af patienterne havde metastatisk sygdom. Patienterne havde mediant fået 3 tidligere systemiske behandlinger (interval: 1 - 7). De mest almindelige tidligere behandlinger omfattede radioaktivt jod (73,2 %), MKI (85,4 %). 9,8 % havde fået anden systemisk behandling. De forskellige histologier hos de 41 patienter omfattede: papillær (n = 31), dårlig differentieret (n = 5), anaplastisk (n = 4) og Hürthle-celle (n = 1). Den mest almindelige fusionspartner var CCDC6 (61,0 %) efterfulgt af NCOA4 (19,5 %).

Effektresultater for tidligere behandlet RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft er sammenfattet i tabel 8.

Tabel 8 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons

	Patienter egnede pga. effekt IRC-vurdering
N	41
Objektiv respons (CR + PR)	
% (95 % CI)	85,4 (70,8, 94,4)
Komplet respons n (%)	5 (12,2)
Partiel respons n (%)	30 (73,2)
Varighed af respons (måneder)*	
Median (95 % CI)	26,7 (12,1, NE)
Hyppighed (%) af patienter med responsvarighed	
≥ 12 måneder (95 % CI)	71,7 (52,4, 84,2)
≥ 24 måneder (95 % CI)	50,7 (30,4, 67,8)

NE = kan ikke beregnes

*Median varighed af opfølgning var 33,87 måneder (25., 75. percentil: 12,9, 44,8)

Data skæringsdato: 13. januar 2023.

Vandetanib og cabozantinib naive RET-muteret medullær skjoldbruskkirtelkræft (MTC)

LIBRETTO-531

Effekten af Retsevmo i RET-muteret MTC blev bekræftet i LIBRETTO-531, et fase 3, multicenter, randomiseret, åbent komparatorstudie, hvor selpercatinib blev sammenlignet med lægens valg af cabozantinib eller vandetanib hos patienter med progressiv, fremskreden, kinasehæmmernaiv, RET-muteret MTC. Voksne eller unge patienter med histologisk bekræftet, inoperabel, lokalt fremskreden eller metastatisk MTC uden tidligere behandling med en kinasehæmmer var kvalificerede. Patienterne fik 160 mg selpercatinib to gange dagligt (startdosis) eller lægens valg af cabozantinib (140 mg én gang dagligt) eller vandetanib (300 mg én gang dagligt). Patienterne blev stratificeret i henhold til RET-mutation (M918T vs. andet) og den tilsigtede behandling, hvis randomiseret til kontrolarmen (cabozantinib vs. vandetanib). Det primære effektmål var PFS pr. RECIST 1.1 af BICR. De vigtigste sekundære effektresultater omfattede behandlingsfejlfri overlevelse (TFFS) og komparativ tolerabilitet, og andre sekundære effektresultater omfattede OS og ORR/DOR af BICR.

Af de 291 patienter, der blev inkluderet og randomiseret i LIBRETTO-531 til at danne ITT-populationen, blev 193 randomiseret til selpercatinib-armen, og 98 blev randomiseret til kontrolarmen. Af de 98 patienter, der blev randomiseret til kontrolarmen, var 73 stratificeret til cabozantinib, og 25 blev stratificeret til vandetanib. Medianalderen for patienter i ITT-populationen var 55 år (interval: 12 til 84 år). 37,1 % af patienterne var kvinder. 69,4 % af patienterne var hvide, 27,7 % var asiater, 2,9 % var sorte. De fleste patienter (77 %) havde metastatisk sygdom ved inklusion. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (98,3 %) eller 2 (1 %). Den mest almindelige mutation var M918T

(62,5 %). Studiet opfyldte sit primære endepunkt om at forbedre PFS i ITT-populationen. Effekteresultater for ITT-populationen er opsummeret i tabel 9 og figur 2.

Tabel 9 LIBRETTO-531: Sammenfatning af effektdata (BICR-vurdering, ITT-population)

	Selpercatinib	Kontrol (cabozantinib eller vandetanib)
Progressionsfri overlevelse	N = 193	N = 98
Median [måneder] (95 % CI)	NE (NE, NE)	16,76 (12,22, 25,10)
Hazard ratio (95 % CI)	0,280 (0,165, 0,475)	
Stratificeret log rank p-værdi	< 0,0001	
30 måneder PFS-rate (%) 95 % CI	76,4 (66,5, 83,8)	24,8 (6,9, 48,3)
Behandlingsfejlfri overlevelse*	N = 193	N = 98
Median [måneder] (95 % CI)	NE (NE, NE)	13,93 (11,27, 25,10)
Hazard ratio (95 % CI)	0,254 (0,153, 0,423)	
Stratificeret log rank p-værdi	< 0,0001	
30 måneders TFFS-rate (%) 95 % CI	75,8 (65,9, 83,2)	25,3 (7,2, 48,8)
Objektiv respons (CR + PR)		
% (95 % CI)	69,4 (62,4, 75,8)	38,8 (29,1, 49,2)
Komplet respons n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Partiel respons n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Varighed af respons[#]		
Median [måneder] (95 % CI)	NE (NE, NE)	16,56 (10,41, NE)
Rate (%) af patienter med varighed af respons		
≥ 24 måneder (95 % CI)	79,1 (66,9, 87,2)	NE (NE, NE)

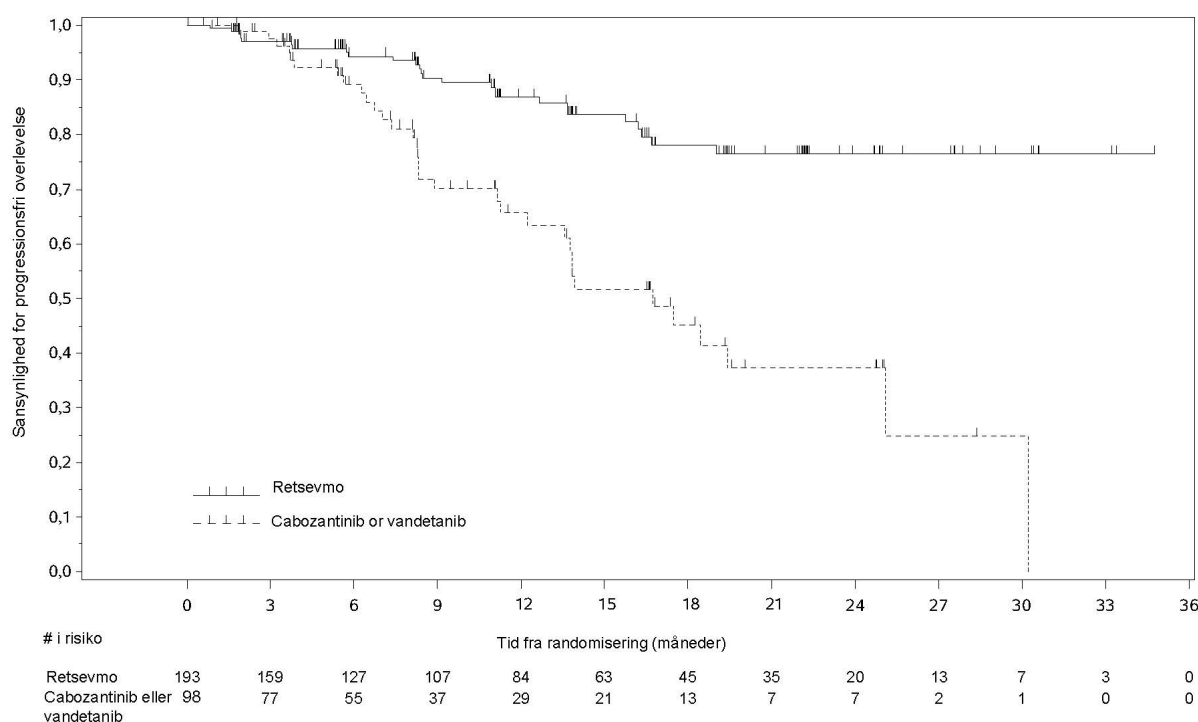
NE = kan ikke beregnes

*Behandlingsfejlfri overlevelse defineres som tiden fra randomisering til første forekomst af: dokumenteret radiografisk sygdomsprogression pr. RECIST 1.1 eller uacceptabel toksicitet, der fører til seponering af behandlingen, vurderet af investigatoren, eller død uanset årsag.

[#]Median varighed for opfølgning var 11,14 måneder (25., 75. percentil: 5,62, 16,62) i selpercatinib-armen og 12,81 måneder (25. and 75. percentil: 6,34, 15,51) i kontrolarmen.

Data skæringsdato: 22. maj 2023.

Figur 2. LIBRETTO-531: Kaplan-Meier plot af progressionsfri overlevelse (BICR-vurdering, ITT-population)



Data skæringsdato: 22. maj 2023.

På tidspunktet for den primære PFS-analyse blev der observeret 18 OS-hændelser på tværs af de to arme. I ITT-populationen var OS HR 0,374 ([95 % CI: 0,147; 0,949]). Censurraten var 95,9 % i selpercatinib-armen og 89,8 % i kontrolarmen.

Komparativ tolerabilitet blev evalueret hos 242 patienter (selpercatinib-arm, n = 161; kontrolarm, n = 81). Selpercatinib-armen havde en statistisk signifikant lavere andel af behandlingstiden, hvor patienter rapporterede "høj bivirkningsgener" (8 %) end kontrolarmen (24 %) (95 % CI: -23 %, -10 %, p < 0,0001) vurderet ved funktionel vurdering af kræftbehandling GP5-respons 3 "Ganske lidt" eller 4 "Meget".

Ved en senere OS-analyse med en datalås den 11. marts 2024 blev der observeret 26 hændelser på tværs af de to arme, og HR var 0,275 (95 % CI: 0,124, 0,608). PFS HR for denne analyse var 0,202 (95 % CI: 0,128; 0,320), og ORR for selpercatinib var 82,4 % sammenlignet med 43,9 % for kontrolarmen.

LIBRETTO-001

Af de 324 patienter med RET-muteret MTC, som var inkluderet i LIBRETTO-001 studiet, var 143 behandlingsnaive med cabozantinib og vandetanib. Af disse var 116 behandlingsnaive til anden systemisk terapi, og 27 var tidligere behandlet med andre systemiske behandlinger. Blandt patienter som var behandlingsnaive for cabozantinib og vandetanib var medianalderen 57 år (interval 15 til 87 år). 2 patienter (1,4 %) var < 18 år gamle. 58,0 % af patienterne var mænd. 86,7 % af patienterne var kaukasiske, 5,6 % var asiatiske, 1,4 % var sorte. De fleste patienter (97,9 %) havde metastatisk sygdom ved inklusion. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (95,9 %) eller 2 (4,2 %). Den mest almindelige mutation var M918T (60 %) efterfulgt af extracellulære cysteinmutationer

(23,8 %). Effektræsultater for cabozantinib og vandetanib behandlingnaiv RET-muteret MTC patienter er sammefattet i tabel 10.

Tabel 10 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons

	Patienter egnede pga. effekt IRC-vurdering
N	143
Objektiv respons (CR + PR)	
% (95 % CI)	82,5 (75,3, 88,4)
Komplet respons n (%)	34 (23,8)
Partiel respons n (%)	84 (58,7)
Varighed af respons (måneder)*	
Median, 95 % CI	NE (51,3, NE)
Rate (%) af patienter med varighed af respons	
≥ 12 måneder (95 % CI)	91,4 (84,6, 95,3)
≥ 24 måneder (95 % CI)	84,1 (75,9, 89,7)

NE = kan ikke beregnes

*Median varighed af opfølgning var 39,4 måneder (25., 75. percentil: 32,3, 45,4).

Data skæringsdato 13. januar 2023.

Tidligere behandlet RET-muteret medullær skjoldbruskkirtelkræft

Af de patienter med RET-muteret MTC og som var indkluderet i LIBRETTO-001, var 152 tidligere behandlet med cabozantinib og/eller vandetanib og blev betragtet egnet grundet effekt. Medianalderen var 58 år (interval 17 til 90 år); 1 patient (0,7 %) var < 18 år. 63,8 % af patienterne var mænd. 90,1 % af patienterne var hvide, mens 1,3 % var asiatiske, 1,3 % var sorte. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (92,7 %) eller 2 (7,2 %). 98,0 % af patienterne havde metastatisk sygdom. Den mest almindelige mutation var M918T (65,1 %) efterfulgt af ekstracellulære cysteinmutationer (15,8 %). 100 % (n = 152) af patienterne havde tidligere fået systemisk behandling med median 2 tidligere systemiske behandlinger, og 27,6 % (n = 42) havde fået mindst 3 systemiske behandlinger. Effektræsultater for tidligere behandlet RET-muteret MTC er sammenfattet i tabel 11.

Tabel 11 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons

	Patienter egnede pga. effekt IRC-vurdering
N	152
Objektiv respons (CR + PR)	
% (95 % CI)	77,6 (70,2, 84,0)
Komplet respons n (%)	19 (12,5)
Partiel respons n (%)	99 (65,1)
Varighed af respons (måneder)*	
Median (95 % CI)	45,3 (33,6, NE)
Rate (%) af patienter med varighed af respons	
≥ 12 måneder (95 % CI)	83,0 (74,6, 88,8)
≥ 24 måneder (95 % CI)	66,4 (56,3, 74,7)

NE = kan ikke beregnes

*Median varighed af opfølgning var 38,3 måneder (25., 75. percentil: 23,0, 46,1).

Data skæringsdato 13. januar 2023.

Andre RET-fusionspositive solide tumorer

Effekten blev vurderet hos 52 patienter med RET-fusionspositive tumorer bortset fra NSCLC og skjoldbruskkirtelkræft med sygdomsprogression ved eller efter tidligere systemisk behandling, eller som ikke havde tilfredsstillende alternative behandlingsmuligheder. Medianalderen var 54 år (interval:

21 til 85), 51,9 % var kvinder, 67,3 % var hvide, 25,0 % var asiater og 5,8 % var sorte; ECOG *performance* status var 0 - 1 (92,3 %) eller 2 (7,7 %), og 96,2 % af patienterne havde metastatisk sygdom. 47 patienter (90,4 %) fik tidligere systemisk behandling med en median på 2 tidligere systemiske behandlinger (interval: 0 til 9), og 28,8 % fik 3 eller flere tidligere systemiske behandlinger. Ingen patienter var tidligere blevet behandlet med en selektiv RET-hæmmer. De mest almindelige kræftformer var bugspytkirtel (25 %), tyktarm (25 %) og spytktirtel (7,7 %). De mest almindelige fusionspartnere var NCOA4 (34,6 %), CCDC6 (17,3 %) og KIF5B (11,5 %). Effekteresultater for *RET*-fusionspositive solide tumorer bortset fra NSCLC og skjoldbruskkirtelkræft er sammenfattet i tabel 12 og tabel 13.

Tabel 12 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons

	Patienter egnede pga. effekt IRC-vurdering
N	52
Objektiv respons (CR+PR)	
% (95 % CI)	44,2 (30,5, 58,7)
Komplet respons n (%)	3 (5,8)
Partiel respons n (%)	20 (38,5)
Varighed af respons (måneder)*	
Median (95 % CI)	37,19 (13,3, NE)
Rate (%) af patienter med varighed af respons	
≥ 6 måneder (95 % CI)	84,7 (59,5, 94,8)
≥ 12 måneder (95 % CI)	79 (53,1, 91,6)

*Medianvarighed af opfølgning var 28,55 måneder (25., 75. percentil: 11,2, 40,9).

NE = kan ikke beregnes

Data skæringsdato 13. januar 2023.

Tabel 13 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons per tumortype

Tumortype	Patienter (N = 52)	ORR (IRC vurdering)		DOR Interval (måneder)
		n (%)	95 % CI	
Bugspytkirtel	13	7 (53,8)	25,1, 80,8	2,50, 52,14
Kolorektal	13	4 (30,8)	9,1, 61,4	1,84+, 13,31
Spytkirtel	4	2 (50,0)	6,8, 93,2	5,72, 37,19
Kolangiokarcinom	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	14,82
Ukendt primær	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	9,23
Sarkom	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	31,44+
Bryst	2	PR, CR	NA	2,30+, 17,28
Xanthogranulom	2	NE, NE ^a	NA	NA
Karcinom i huden	2	NE, PR	NA	14,82+
Karcinoid	1	PR	NA	40,94+
Æggestok	1	PR	NA	28,55+
Lunge karcinosarkom	1	NE	NA	NA
Rektal neuroendokrin	1	NE	NA	NA
Tyndtarm	1	CR	NA	24,54

Neuroendokrin	1	PR	NA	3,54+
Småcellet lungekræft	1	SD	NA	NA

+ angiver løbende respons.

^a En xanthogranulompatient havde sygdom, der ikke kunne evalueres af IRC grundet, at huden var det eneste sygdomssted. Baseret på investigators vurdering havde denne patient en CR.

CI = konfidensinterval, CR = komplet respons, DOR = varighed af respons, NA = ikke relevant, NE = kan ikke beregnes, ORR = objektiv responsrate, PR = partiel respons, SD = stabil sygdom. Data skæringsdato 13. januar 2023.

Grundet sjældenheten af RET-fusionspositiv kræft blev patienterne undersøgt på tværs af flere tumortyper med et begrænset antal patienter med nogle tumortyper, hvilket forårsagede usikkerhed i ORR-estimatet per tumortype. ORR i den samlede population afspejler muligvis ikke den forventede respons hos en bestemt tumortype.

Pædiatrisk population

Per 13. januar 2023 er 10 patienter med RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft i alderen 12 til ≤ 21 år blevet behandlet i LIBRETTO 121, et igangværende fase 1/2-studie med pædiatriske patienter med en fremskreden solid tumor eller primær CNS tumor med en aktiverende RET-ændring. Af disse 10 patienter var 8 patienter under 18 år. Af de 10 patienter var 4 tidligere kun behandlet med radioaktivt jod, 2 havde tidligere fået systemisk behandling, der ikke omfattede radioaktivt jod, og 4 var ikke tidligere behandlet med systemisk behandling. For alle 10 patienter var den objektive responsrate 60,0 % (95 % CI: 26,2, 87,8) vurderet ved IRC. 3 patienter havde bekræftet komplet respons, mens 3 patienter havde bekræftet partiel respons.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med selpercatinib hos patienter i alderen 6 måneder og derunder i solide tumorer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk brug).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med selpercatinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i recidiverede/refraktære solide tumorer, herunder RET-fusionspositive solide tumorer, RET-mutant medullær skjoldbruskkirtelkræft og andre tumorer med RET-ændring/aktivering (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk brug).

Særlige vilkår

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for selpercatinib blev vurderet hos patienter med lokalt fremskredne eller metastatiske, solide tumorer, som fik 160 mg to gange dagligt, medmindre andet er anført. Steady-state AUC og C_{max} for selpercatinib steg dosis lineært til supra proportionalt over dosisintervallet på 20 mg én gang dagligt til 240 mg to gange dagligt.

Steady-state blev nået efter ca. 7 dage, og den mediane akkumuleringsratio efter administration af 160 mg to gange dagligt var 3,4-foldig. Middel-steady-state [variationskoefficient (CV%)] C_{max} for selpercatinib var 2.980 (53 %) ng/ml, og AUC_{0-24t} var 51.600 (58 %) ng*h/ml.

In vivo studier indikerer at selpercatinib er en mild hæmmer af P-gp.

In vitro studier indikerer, at selpercatinib hverken hæmmer eller inducerer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 ved klinisk relevante koncentrationer.

In vitro studier tyder på, at selpercatinib hæmmer MATE1 og BCRP, men ikke OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP og MATE2-K ved klinisk relevante koncentrationer.

Selpercatinib kan øge serumkreatinin ved reduktion af renal tubulær sekretion af kreatinin via hæmning af MATE1.

Selpercatinibs doseringsformer, hård kapsel og fillovertrukket tablet, er bioækvivalente.

Absorption

Efter en oral dosis på 160 mg blev Retsevmo hurtigt absorberet med T_{max} på ca. 12. timer. Den geometriske middelværdi for absolut oral biotilgængelighed var 73,2 % (interval: 60,2 - 81,5 %).

Virkning af indtagelse af mad

Sammenlignet med AUC og C_{max} for selpercatinib i fastende tilstand steg AUC for selpercatinib med 9 %, og C_{max} faldt med 14 % efter oral administration af en enkelt dosis på 160 mg hos raske frivillige indtaget med et måltid med højt fedtindhold. Disse ændringer blev ikke vurderet at være af klinisk relevans. Derfor kan selpercatinib tages sammen med eller uden mad.

Fordeling

Middelværdien (CV %) for selpercatinibs fordelingsvolumen (V_{ss}/F), anslået ved en populationsfarmakokinetisk analyse, er 203,1 (69 %) L efter oral administration af selpercatinib hos voksne patienter. Selpercatinib er 96 % bundet til humane plasmaproteiner *in vitro*, og bindingen er uafhængig af koncentration. Blod-til-plasma-koncentrationsforholdet er 0,7.

Biotransformation

Selpercatinib metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4. Efter oral administration af en enkelt [^{14}C] radiomærket 160 mg dosis selpercatinib hos raske forsøgspersoner udgjorde uforandret selpercatinib 86 % af de målte radioaktive komponenter i plasma.

Elimination

Middelværdien (CV %) for clearance (CL/F) af selpercatinib er 5,5 (45 %) l/t, og halveringstiden er 26,5 timer efter oral administration af selpercatinib hos voksne patienter. Efter oral administration af en enkelt [^{14}C] radiomærket 160 mg dosis selpercatinib hos raske forsøgspersoner blev 69 % (14 % uforandret) af den administrerede radioaktivitet genfundet i fæces, og 24 % (11,5 % uforandret) blev genfundet i urin.

Særlige populationer

Alder, køn og legemsvægt

Alder (interval: 12 - 92 år) eller køn havde ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på farmakokinetikken for Retsevmo. Patienter med en legemsvægt < 50 kg bør påbegynde behandling med Retsevmo ved en dosis på 120 mg to gange dagligt, mens patienter $\geq$ 50 kg bør påbegynde behandling med Retsevmo ved en dosis på 160 mg to gange dagligt.

Nedsat leverfunktion

$AUC_{0-\infty}$ for selpercatinib steg med 7 % hos forsøgspersoner med mild, 32 % hos forsøgspersoner med moderat *Child-Pugh*-klassificering. Eksponering for selpercatinib (AUC) hos forsøgspersoner med mild og moderat leverfunktionsnedsættelse (*Child-Pugh*-klasse A og B) er således sammenlignelig med eksponeringen hos raske forsøgspersoner ved administration af en dosis på 160 mg.

$AUC_{0-\infty}$ for selpercatinib steg med 77 % hos personer med svær leverfunktionsnedsættelse (*Child-Pugh*-klasse C). Der foreligger kun begrænsede data om sikkerheden ved selpercatinib hos

patienter med svær leverfunktionsnedsættelse. Derfor anbefales dosisændring hos patienter med svær leverfunktionsnedsættelse (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

I et klinisk farmakologistudie med en enkeltdosis selpercatinib på 160 mg forblev eksponering (AUC) uændret hos forsøgspersoner med mild, moderat eller svær nyrefunktionsnedsættelse. Patienter med nyresygdom i slutstadiet (eGFR < 15 ml/min) og dialyse er ikke blevet undersøgt.

Pædiatrisk population

På baggrund af begrænsede farmakokinetiske data var $C_{\max}$ og AUC de samme hos unge patienter i alderen 12-18 år og hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev udført repeat-dose studier hos juvenile og unge/voksne rotter og unge/voksne minigrise for at beskrive toksiciteten. Målorganer for toksicitet, der er fælles for rotter og minigrise, omfattede det hæmatopoietiske system, lymfoide væv, tungen, bugspytkirtlen, fordøjelseskanaalen, epifysens vækstskive og hannernes reproduktive væv. Generelt var toksiciteten i disse organer reversible bortset fra testikeltoksicitet hos unge/voksne og juvenile dyr, og ændringerne i epifyseskiverne hos juvenile rotter. Reversibel toksicitet blev kun observeret i æggestokke i minigrise; Gastrointestinal toksicitet medførte morbiditet ved høj doseeksponering i minigrise, hvor doseeksponeringen generelt var lavere end eksponering fastsat hos mennesker ved den anbefalede dosis. I et studie med minigrise udviste hunner en let, reversibel stigning i QTc-forlængelse på ca. 12 % sammenlignet med kontroller og 7 % sammenlignet med værdier inden dosering. Målorganer for toksicitet, der alene blev observeret hos rotter, var fortænder, lever, vagina, lunger, brunnersk kirtel og mineralisering i flere væv forbundet med hyperfosfatæmi. Disse toksiciteter, der kun forekom i disse organer hos rotter, var reversibel.

Juvenil toksicitet

Selpercatinib eksponering på ca. 0,5 – 2 gange eksponeringen hos voksne mennesker, forårsagde dødelighed hos rotter yngre end 21 dage. Sammenlignelig eksponering blev tolereret hos rotter i alderen 21 dage og ældre.

Juvenile og unge/voksne rotter samt unge minigrise med åbne vækstplader administreret med selpercatinib udviste mikroskopiske ændringer af hypertrofi, hyperplasi og dysplasi af vækstpladebrusk (fysisk). Hos juvenile rotter var dysplasien ved vækstpladerne irreversibel og forbundet med nedsat lårbenslængde og reduktioner i knoglemineraltæthed. Skeletforandringer blev observeret ved eksponeringsniveauer svarende til dem der ses hos voksne patienter, der tog den anbefalede dosis på 160 mg BID.

Juvenile hanrotter, der fik selpercatinib og fik lov til at nå den reproduktive alder efter ophør af administrationen, udviste nedsat reproduktionsevne når de blev parret med ubehandlede hunrotter. Nedsat fertilitets- og kopulationsindeks, øgede tab før og efter implantation og et fald i antallet af levedygtige embryoner blev observeret ved en eksponering på ca. 3,4 gange den effektive eksponering hos voksne.

Genotoksicitet

Selpercatinib er ikke genotoksisk ved terapeutiske doser. I en *in vivo*-mikronukleusanalyse af rotter var selpercatinib positiv ved koncentrationer > 7 gange $C_{\max}$ ved den humane dosis på 160 mg to gange dagligt. I en *in vitro*-mikronukleusanalyse af humane perifere blodlymfocytter blev der observeret en tvetydig respons ved en koncentration ca. 485 gange $C_{\max}$ ved den humane dosis.

Mutagenese

Selpercatinib medførte ikke mutationer i en bakteriel mutagenicitetsanalyse.

Karcinogenese

Der er ikke udført længerevarende studier for at vurdere det karcinogene potentiale af selpercatinib.

Embryotoksicitet / Teratogenicitet

Ud fra data fra dyrereproduktionsstudier og dets virkningsmekanisme kan selpercatinib forårsage fosterskade ved administration til gravide kvinder. Administration af selpercatinib til gravide rotter under organogenese ved materielle eksponeringer, der omtrent svarede til dem, der blev observeret ved den anbefalede humane dosis på 160 mg to gange dagligt, medførte embryoletalitet og misdannelser.

Reproduktionstoksicitet

Resultater fra studier med rotter og minigrise tyder på, at selpercatinib kan nedsætte fertiliteten hos hanner og hunner.

I et fertilitetsstudie med hanrotter blev der observeret dosisafhængig kimcelledepletering og retention af spermatiser ved subkliniske AUC-baserede eksponeringsniveauer (0,2 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede humane dosis). Disse virkninger var forbundet med nedsat organvægt, nedsat sædmotilitet og en stigning i antallet af unormale sædceller ved AUC-baserede eksponeringsniveauer ca. to gange den kliniske eksponering ved den anbefalede humane dosis. Mikroskopifund i fertilitetsstudie med hanrotter var konsistente med virkningerne i repeat-dose studier hos rotter og minigrise, hvor dosisafhængig, ikke-reversibel testikulær degeneration var forbundet med nedsat luminal sæd i epididymis ved subkliniske AUC-baserede eksponeringsniveauer (0,1 - 0,4 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede humane dosis).

I et fertilitets- og tidligt embryo-studie med hunrotter blev der observeret et fald i antallet af estruscykli samt embryoletalitet ved AUC-baserede eksponeringsniveauer, der omtrent svarede til den kliniske eksponering ved den anbefalede humane dosis. I repeat-dose studier hos rotter blev der observeret reversibel vaginal mucification med individuel cellekornificering og ændrede estruscykli ved kliniske relevante AUC-baserede eksponeringsniveauer. I minigrise blev der observeret formindsket corpus luteum og/eller corpus luteum-cyster ved subkliniske AUC-baserede eksponeringsniveauer (0,07 - 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede humane dosis).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Silica, kolloidal vandfri

Kapselskal:

Retsevmo 40 mg hårde kapsler
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Jernoxid (E 172)

Retsevmo 80 mg hårde kapsler

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Brilliant Blue FCF (E 133)

Sammensætning af sort blæk i kapslerne

Shellac

Ethanol (96 %),

Isopropylalkohol

Butanol

Propylenglykol

Vand, rensat

Ammoniakopløsning, koncentreret

Kaliumhydroxid

Jernoxid, sort

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Plastikbeholder

Hver pakke indeholder 1 HDPE-beholder med et plastikskruelåg.

Retsevmo 40 mg hårde kapsler

Retsevmo 40 mg hårde kapsler udleveres som en HDPE-beholder med 60 kapsler.

Retsevmo 80 mg hårde kapsler

Retsevmo 80 mg hårde kapsler udleveres som en HDPE-beholder med 60 kapsler eller en HDPE-beholder med 120 kapsler.

Blisterpakke

Retsevmo 40 mg hårde kapsler

Leveres som PCTFE/PVC blister forseglet med en aluminiumsfolie i et blisterkort, i pakninger med 14, 42, 56 eller 168 hårde kapsler.

Retsevmo 80 mg hårde kapsler

Leveres som PCTFE/PVC blister forseglet med en aluminiumsfolie i et blisterkort, i pakninger med 14, 28, 56 eller 112 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. februar 2021
Dato for seneste fornyelse: 13. januar 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside på <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Retsevmo 40 mg filmovertukne tabletter
Retsevmo 80 mg filmovertukne tabletter
Retsevmo 120 mg filmovertukne tabletter
Retsevmo 160 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Retsevmo 40 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 40 mg selpercatinib

Retsevmo 80 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 80 mg selpercatinib

Retsevmo 120 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 120 mg selpercatinib

Retsevmo 160 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 160 mg selpercatinib

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet (tablet).

Retsevmo 40 mg filmovertukne tabletter

Lysegrå, rund tablet præget med "5340" på den ene side og præget med "Ret 40" på den anden side. Tablettens diameter er ca. 6 mm.

Retsevmo 80 mg filmovertukne tabletter

Mørkerød-lilla, rund tablet præget med "6082" på den ene side og præget med "Ret 80" på den anden side. Tablettens diameter er ca. 7,3 mm.

Retsevmo 120 mg filmovertukne tabletter

Lyselilla, rund tablet præget med "6120" på den ene side og præget med "Ret 120" på den anden side. Tablettens diameter er ca. 8,75 mm.

Retsevmo 160 mg filmovertukne tabletter

Lyserød, rund tablet præget med "5562" på den ene side og præget med "Ret 160" på den anden side. Tablettens diameter er ca. 9,75 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Retsevmo som monoterapi er indiceret til behandling af voksne med:

- *RET*-fusionspositiv fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som ikke tidligere er behandlet med en *RET*-hæmmer
- *RET*-fusionspositive fremskredne solide tumorer, når behandlingsmuligheder, der ikke er rettet mod *RET*, giver begrænset klinisk fordel eller er udtømt (se pkt. 4.4 og 5.1)

Retsevmo som monoterapi er indiceret til behandling af voksne og unge på 12 år og ældre med:

- *RET*-fusionspositiv fremskreden skjoldbruskkirtelkræft, som er radioaktivt jod-refraktær (hvis radioaktivt jod er relevant)
- *RET*-muteret fremskreden medullær skjoldbruskkirtelkræft (MTC)

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Retsevmo bør iværksættes og overvåges af læger med erfaring i brug af lægemidler mod kræft.

RET-testning

Tilstedeværelsen af en *RET*-genmutation (MTC) eller -fusion (alle andre tumortyper) skal bekræftes ved en valideret test inden iværksættelse af behandling med Retsevmo.

Dosering

Den anbefalede dosis Retsevmo baseret på legemsvægt er:

- Under 50 kg: 120 mg to gange dagligt.
- 50 kg eller derover: 160 mg to gange dagligt.

Hvis patienten kaster op eller glemmer en dosis, skal patienten tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Patienten skal ikke tage en ekstra dosis.

Behandling skal fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Den aktuelle dosis selpercatinib skal reduceres med 50 % ved samtidig administration af en stærk CYP3A-hæmmer. Hvis CYP3A-hæmmeren seponeres, skal dosis af selpercatinib øges (efter 3-5 halveringstider for hæmmeren) til den dosis, der blev brugt inden behandling med hæmmeren.

Dosisjusteringer

Behandling af visse bivirkninger kan kræve dosisafbrydelse og/eller dosisreduktion. Dosisændringer af Retsevmo er sammenfattet i tabel 1 og tabel 2.

Tabel 2 Anbefalede dosisændringer for Retsevmo i tilfælde af bivirkninger baseret på legemsvægt

Dosisændring	Voksne og unge ≥ 50 kg	Voksne og unge < 50 kg
Startdosis	160 mg oralt to gange dagligt	120 mg oralt to gange dagligt
Første dosisreduktion	120 mg oralt to gange dagligt	80 mg oralt to gange dagligt
Anden dosisreduktion	80 mg oralt to gange dagligt	40 mg oralt to gange dagligt
Tredje dosisreduktion	40 mg oralt to gange dagligt	Ikke relevant

Tabel 2 Anbefalede dosisændringer i tilfælde af bivirkninger

Bivirkning		Dosisændring
Forhøjet ALAT eller ASAT	Grad 3 eller grad 4	- Afbryd doseringen, indtil toksiciteten bedres til <i>baseline</i> (se pkt. 4.4 og 4.8). Genoptag ved en dosis reduceret med 2 niveauer. - Hvis selpercatinib efter mindst 2 uger tolereres uden tilbagevendende forhøjet ALAT eller ASAT, øges dosis med 1 dosisniveau. - Hvis selpercatinib tolereres uden tilbagevendende forhøjelse i mindst 4 uger, øges dosis til den, der blev administreret inden forhøjede værdier af ASAT eller ALAT af grad 3 eller 4. - Seponer selpercatinib permanent, hvis der igen forekommer ALAT- eller ASAT-forhøjelser af grad 3 eller 4 på trods af dosisændringer.
Overfølsomhed	Alle grader	- Afbryd doseringen, indtil toksiciteten fortager sig, og påbegynd kortikosteroider ved en dosis på 1 mg/kg (se pkt. 4.4 og 4.8). Genoptag behandlingen med selpercatinib ved 40 mg to gange dagligt, mens steroidbehandlingen fortsættes. Seponer selpercatinib ved tilbagevendende overfølsomhed. - Hvis selpercatinib efter mindst 7 dage tolereres uden tilbagevendende overfølsomhed, øges dosis af selpercatinib trinvist med 1 dosisniveau hver uge, indtil den dosis, der blev givet inden overfølsomhed opstod, er nået. Nedtrap dosis af steroid, når selpercatinib har været tolereret i mindst 7 dage ved den endelige dosis.

Forlængelse af QT-interval	Grad 3	- Afbryd dosering ved QTcF-intervaller > 500 ms indtil QTcF er tilbage ved < 470 ms eller <i>baseline</i> (se pkt. 4.4). - Genoptag behandlingen med selpercatinib ved næste lavere dosis.
	Grad 4	Stop behandlingen med selpercatinib permanent, hvis QT-forlængelsen forbliver ukontrolleret efter to dosisreduktioner, eller hvis patienten har tegn eller symptomer på alvorlig arytmi.
Hypertension	Grad 3	- Patientens blodtryk skal kontrolleres inden påbegyndelse af behandling. - Selpercatinib skal afbrydes midlertidigt ved medicinsk signifikant hypertension, indtil denne kontrolleres med antihypertensiv behandling. Hvis klinisk indiceret, skal doseringen genoptages ved det næste lave dosisniveau (se pkt. 4.4 og 4.8).
	Grad 4	Selpercatinib skal seponeres permanent, hvis medicinsk signifikant hypertension ikke kan kontrolleres.
Hæmorrhagiske hændelser	Grad 3	- Selpercatinib skal afbrydes indtil bedring til <i>baseline</i>. Genoptag med en reduceret dosis. - Hvis grad 3 hændelser opstår igen efter dosisændring, skal selpercatinib seponeres permanent.
	Grad 4	Seponer selpercatinib permanent.
Interstitiel lungesygdom(ILS)/Pneumonitis	Grad 2	- Tilbagehold selpercatinib indtil sygdomsopklaring. - Fortsæt på reduceret dosis. - Seponer selpercatinib ved tilbagevendende ILS/pneumonitis.
	Grad 3 eller grad 4	Seponer selpercatinib.
Andre bivirkninger	Grad 3 eller grad 4	- Selpercatinib skal afbrydes indtil bedring til <i>baseline</i>. Genoptag med en reduceret dosis. - Hvis grad 4 hændelser opstår igen efter dosisændring, skal selpercatinib seponeres permanent.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosen på baggrund af alder (se pkt. 5.2).

Der sås ingen overordnede forskelle i bivirkninger opstået efter behandlingsstart eller effekt af selpercatinib mellem patienter, som var ≥ 65 år og yngre patienter. Der foreligger kun begrænsede data for patienter ≥ 75 år.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosen hos patienter med mild, moderat eller svær nyreinsufficiens. Der foreligger ingen data hos patienter med nyresygdom i slutstadiet eller dialysepatienter (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Nøje overvågning af patienter med nedsat leverfunktion er vigtigt. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let (*Child-Pugh* klasse A) eller moderat (*Child-Pugh* klasse B) nedsat leverfunktion. Patienter med svær (*Child-Pugh* klasse C) nedsat leverfunktion skal have en dosis på 80 mg selpercatinib to gange dagligt (pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Retsevmo må ikke anvendes til børn under 12 år.

Der foreligger ingen data for børn og unge med RET-fusionspositive tumorer bortset fra RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft..

Retsevmo er beregnet til brug fra 12-års alderen til behandling af patienter med RET-muteret MTC og RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft (se pkt. 5.1). Ved RET-muteret MTC og RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft foreligger der meget begrænsede data for børn eller unge under 18 år. Patienterne skal doseres i henhold til legemsvægt (se pkt. 4.2). Baseret på resultater fra et præklinisk studie (se pkt. 5.3) skal åbne vækstplader hos unge patienter overvåges. Dosisafbrydelser eller seponering skal overvejes baseret på sværhedsgraden af eventuelle vækstpladeabnormiteter og en individuel *risk-benefit* vurdering.

Administration

Retsevmo er til oral anvendelse.

Tabletterne skal sluges hele for at sikre konsistent ydeevne (patienterne må ikke knuse, tygge eller dele tabletten, inden den sluges) og kan tages med eller uden mad. I tilfælde, hvor patienterne har svært ved at sluge de større tabletter hele, kan patienterne overveje at tage flere af de mindre tabletter for at opnå den nødvendige dosis.

Patienterne bør tage doserne på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Retsevmo skal tages i forbindelse med et måltid, hvis det bruges samtidig med en protonpumpehæmmer (se pkt. 4.5).

Retsevmo skal gives 2 timer før eller 10 timer efter H₂-receptorantagonister (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effekt på tværs af tumortyper

Fordelen ved selpercatinib er blevet påvist i enkeltarmsstudier, der omfatter en relativt lille andel af patienter, hvis tumorer udviser RET-genfusioner. Der er påvist favorable effekter af selpercatinib på baggrund af den objektive responsrate og responsvarighed i et begrænset antal tumortyper. Effekten kan være kvantitativ forskellig afhængig af tumortype samt af samtidige genomiske ændringer (se pkt. 5.1). Af disse årsager skal selpercatinib kun anvendes, hvis der ikke er nogen behandlingsmuligheder med konstateret klinisk fordel, eller hvis sådanne behandlingsmuligheder er udtømt (dvs. ingen tilfredsstillende behandlingsmuligheder).

Interstitiel lungesygdom(ILS)/Pneumonitis

Alvorlige, livstruende eller fatale tilfælde af ILS/pneumonitis er blevet rapporteret hos patienter behandlet med selpercatinib (se pkt. 4.8). Patienter bør overvåges for lungesymptomer, der tyder på ILS/pneumonitis. Selpercatinib bør tilbageholdes og patienter bør undersøges omgående for ILS, hvis

de viser akutte eller forværrede luftvejssymptomer, som kan være tegn på ILS (f.eks. dyspnø, hoste og feber), og behandles medicinsk passende. Baseret på sværhedsgraden af ILS/pneumonitis bør dosis af selpercatinib afbrydes, reduceres eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT)/aspartat-aminotransferase (ASAT)

Grad ≥ 3 forhøjet ALAT og grad ≥ 3 forhøjet ASAT blev rapporteret hos patienter, som fik selpercatinib (se pkt. 4.8). ALAT og ASAT bør monitoreres inden påbegyndelse af behandling med selpercatinib, hver 2. uge i de første 3 måneder af behandlingen, månedligt i de næste 3 måneder af behandlingen og ellers på klinisk indikation. Afhængigt af omfanget af ALAT- eller ASAT-forhøjelser kan det være nødvendigt at ændre dosis af selpercatinib (se pkt. 4.2).

Hypertension

Hypertension blev rapporteret hos patienter, der fik selpercatinib (se pkt. 4.8). Patientens blodtryk skal kontrolleres inden påbegyndelse af behandling med selpercatinib, monitoreres under behandling med selpercatinib og behandles efter behov med standard antihypertensiv medicin. Afhængigt af graden af forhøjet blodtryk kan det være nødvendigt at ændre dosis af selpercatinib (se pkt. 4.2). Selpercatinib skal seponeres permanent, hvis medicinsk signifikant hypertension ikke kan kontrolleres med blodtryksnedsættende medicin.

Forlængelse af QT-interval

Forlængelse af QT-intervallet blev rapporteret hos patienter, der fik selpercatinib (se pkt. 5.1). Selpercatinib skal bruges med forsigtighed hos patienter med tilstande som f.eks. medfødt langt QT-syndrom eller erhvervet langt QT-syndrom eller andre kliniske tilstande, der prædisponerer for arytmier.

Patienterne skal have et QTcF-interval på ≤ 470 ms og serumelektrolytter inden for normalområdet inden påbegyndelse af behandling med selpercatinib. Elektrokardiogrammer og serumelektrolytter skal monitoreres hos alle patienter efter 1 uges behandling med selpercatinib mindst en gang om måneden i de første 6 måneder og ellers på klinisk indikation, idet hyppigheden justeres på baggrund af risikofaktorer, herunder diarré, opkastning og/eller kvalme. Hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypokalciæmi skal korrigeres inden påbegyndelse af og under behandling med selpercatinib. Patienter som får behandling med lægemidler, der kan medføre forlængelse af QT-intervallet, bør få taget EKG hyppigere. Selpercatinib kan kræve dosisafbrydelse eller -ændring (se pkt. 4.2).

Hypothyroidisme

Hypothyroidisme er blevet rapporteret hos patienter, der får selpercatinib (se pkt. 4.8). *Baseline* laboratoriemåling af skjoldbruskkirtelfunktionen anbefales til alle patienter. Patienter med allerede eksisterende hypothyroidisme bør behandles i henhold til almindelig medicinsk praksis før påbegyndelse af behandling med selpercatinib. Alle patienter bør observeres nøje for tegn og symptomer på skjoldbruskkirteldysfunktion under behandling med selpercatinib.

Skjoldbruskkirtelfunktionen bør overvåges periodisk under behandling med selpercatinib. Patienter, der udvikler skjoldbruskkirteldysfunktion, bør behandles i henhold til standard medicinsk praksis, men patienter kan have utilstrækkelig respons på substitution med levothyroxin (T4), da selpercatinib kan hæmme omdannelsen af levothyroxin til triiodthyronin (T3), og tilskud med liothyronin kan være nødvendigt (se pkt. 4.5).

Stærke CYP3A4-inducere

Samtidig brug af stærke CYP3A4-inducere bør undgås på grund af risikoen for nedsat virkning af selpercatinib (se pkt. 4.5).

Kvinder i den fertile alder/prævention hos kvinder og mænd

Kvinder i den fertile alder skal bruge meget sikker prævention under behandlingen og i mindst 1 uge efter sidste dosis selpercatinib. Mænd med kvindelige reproduktionsdygtige partnere skal bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst 1 uge efter sidste dosis selpercatinib (se pkt. 4.6).

Fertilitet

Ud fra non-kliniske sikkerhedsfund kan den mandlige og kvindelige fertilitet blive kompromitteret ved behandling med Retsevmo (se pkt. 4.6 og 5.3). Både mænd og kvinder skal søge råd om bevarelse af fertilitet under behandlingen.

Overfølsomhed

Overfølsomhed for selpercatinib blev hyppigst observeret hos NSCLC patienter, som havde fået behandling med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi (se pkt. 4.8). Tegn og symptomer på overfølsomhed omfattede feber, udslæt og artralgi eller myalgi med samtidigt fald i trombocytter eller forhøjede aminotransferaser.

Selpercatinib skal afbrydes i tilfælde af overfølsomhed, og steroidbehandling skal påbegyndes.

Afhængig af graden af overfølsomhedsreaktioner kan det være nødvendigt at ændre dosis af selpercatinib (se pkt. 4.2). Behandling med steroider skal fortsættes, indtil patienten når måldosen, hvorefter nedtrapning skal finde sted. Seponer selpercatinib permanent ved tilbagevendende overfølsomhed.

Blødning

Alvorlige, herunder dødelige, hæmoragiske hændelser blev rapporteret hos patienter, som fik selpercatinib (se pkt. 4.8).

Seponer selpercatinib permanent hos patienter med livstruende eller tilbagevendende alvorlig blødning (se pkt. 4.2).

Tumor lysis syndrom (TLS)

Der er blevet observeret tilfælde af TLS hos patienter behandlet med selpercatinib. Risikofaktorer for TLS omfatter høj tumorbyrde, allerede eksisterende kronisk nyreinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotension og sur urin. Disse patienter bør overvåges nøje og behandles som klinisk indiceret, og passende profylakse, inklusiv hydrering, bør overvejes.

Epifysiolyse af lårbenshovedet hos pædiatriske patienter

Der er blevet rapporteret epifysiolyse af lårbenshovedet hos pædiatriske patienter (< 18 år), som fik selpercatinib (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for symptomer, som indikerer epifysiolyse af lårbenshovedet, og behandles medicinsk og kirurgisk relevant.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på selpercatinibs farmakokinetik

Selpercatinib metaboliseres via CYP3A4. Derfor kan lægemidler, der kan påvirke CYP3A4-enzymaktiviteten ændre selpercatinibs farmakokinetik.

Selpercatinib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystcancerresistent protein (BCRP) *in vitro*. Disse transportører synes ikke at begrænse den orale absorption af selpercatinib, da den orale biotilgængelighed er 73 %, og eksponeringen blev øget minimalt ved samtidig administration af P-gp-hæmmeren rifampicin (stigning på ca. 6,5 % og 19 % i henholdsvis AUC₀₋₂₄ og C_{max} for selpercatinib).

Stoffer, der kan øge plasmakoncentrationerne af selpercatinib

Samtidig administration af en enkelt dosis selpercatinib på 160 mg med itraconazol, en stærk CYP3A-hæmmer, øgede C_{max} og AUC for selpercatinib med henholdsvis 30 % og 130 %, sammenlignet med selpercatinib indgivet alene. Hvis stærke CYP3A- og/eller P-gp-hæmmere, herunder bl.a. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, posaconazol og nefazodon, skal administreres samtidig, skal dosis af selpercatinib reduceres (se pkt. 4.2).

Stoffer, der kan nedsætte plasmakoncentrationerne af selpercatinib

Samtidig administration af rifampicin, en stærk CYP3A4-inducer medførte et fald på henholdsvis ca. 87 % og 70 % i AUC og C_{max} for selpercatinib sammenlignet med selpercatinib alene. Derfor skal samtidig brug af stærke CYP3A4-inducere, herunder bl.a. carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin og perikon (*Hypericum perforatum*) undgås.

Virkninger af selpercatinib på farmakokinetikken for andre lægemidler (øget plasmakoncentration)

Følsomme CYP2C8-substrater

Selpercatinib øgede C_{max} og AUC for repaglinid (et substrat af CYP2C8) med henholdsvis ca. 91 % og 188 %. Derfor skal samtidig administration af følsomme CYP2C8-substrater (f.eks. odiaquin, cerivastatin, enzalutamid, paclitaxel, repaglinid, torasemid, sorafenib, rosiglitazon, buprenorfin, selexipag, dasabuvir og montelukast) undgås.

Følsomme CYP3A4-substrater

Selpercatinib øgede C_{max} og AUC for midazolam (en substrat af CYP3A4) med henholdsvis ca. 39 % og 54 %. Derfor skal samtidig brug af følsomme CYP3A4-substrater, (e.g., alfentanil, avanafil, buspiron, conivaptan, darifenacin, darunavir, ebastin, lomitapide, lovastatin, midazolam, naloxegol, nisoldipin, saquinavir, simvastatin, tipranavir, triazolam, vardenafil) undgås.

Samtidig administration af lægemidler, der påvirker gastrisk pH

Selpercatinib har pH-afhængig opløselighed med nedsat opløselighed ved højere pH. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for selpercatinib ved samtidig administration af flere daglige doser ranitidin (H₂-receptorantagonist) indgivet 2 timer efter dosis af selpercatinib.

Samtidig administration af lægemidler, der er protonpumpehæmmere

Samtidig administration af flere daglige doser omeprazol (en protonpumpehæmmer) nedsatte AUC_{0-INF} og C_{max} for selpercatinib ved administration i fastende tilstand. Samtidig administration af flere daglige doser omeprazol ændrede ikke i signifikant grad AUC_{0-INF} og C_{max} for selpercatinib ved administration af Retsevmo sammen med mad.

Samtidig administration af lægemidler, der er substrater af transportere

Selpercatinib hæmmer den renale transporter multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1). *In vivo*-interaktioner for selpercatinib med klinisk relevante substrater af MATE1 som f.eks. kreatinin kan forekomme (se pkt. 5.2).

Selpercatinib er en *in vitro*-hæmmer af P-gp og BCRP. Selpercatinib øgede *in vivo* C_{max} og AUC af dabigatran som er et P-gp-substrat, med henholdsvis 43 % og 38 %, der skal derfor udvises forsigtighed ved behandling med et følsomt P-gp-substrat (f.eks. fexofenadin, dabigatran etexilat, colchicin, saxagliptin), og især dem som har et smalt terapeutisk indeks (f.eks. digoxin) (se pkt. 5.2).

Lægemidler, der kan være mindre effektive, når de gives sammen med selpercatinib

Selpercatinib kan hæmme D2 deiodinase og derved mindske omdannelsen af levothyroxin (T4) til triiodthyronin (T3). Patienter kan derfor have et utilstrækkeligt respons på substitution med levothyroxin, og tilskud med liothyronin kan være nødvendigt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/prævention hos kvinder og mænd

Kvinder i den fertile alder skal bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst 1 uge efter sidste dosis selpercatinib. Mænd og fertile kvinder skal bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst én uge efter sidste dosis selpercatinib.

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelsen af selpercatinib til gravide. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Retsevmo anbefales ikke under graviditet og til fertile kvinder, som ikke bruger prævention. Det må kun bruges ved graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om selpercatinib udskilles i human mælk. En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning bør ophøre under behandling med Retsevmo og i mindst 1 uge efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af selpercatinib på fertilitet hos mennesker. Ud fra resultater af dyrestudier kan den mandlige og kvindelige fertilitet blive kompromitteret ved behandling med Retsevmo (se pkt. 5.3). Både mænd og kvinder skal søge råd om bevarelse af fertilitet under behandlingen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Retsevmo kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, hvis de oplever træthed eller svimmelhed under behandlingen med Retsevmo (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resume af sikkerhedsprofilen

Den samlede hyppighed af bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med selpercatinib fra et åbent, multicenter, dosiseskalierende fase 1/2-studie (LIBRETTO-001) og fra to åbne, multicenter, randomiserede fase 3 komparative studier (LIBRETTO-431 og LIBRETTO-531) er opsummeret. De mest almindelige ($\geq 1,0$ %) alvorlige bivirkninger (ADR'er) er lungebetændelse (5,3 %), blødninger (2,4 %), abdominale smerter (2,1 %), fald i niveauet af natrium i blodet (2,0 %), diarré (1,5 %), overfølsomhed (1,4 %), opkastning (1,3 %), forhøjet kreatinin i blodet (1,3 %), pyreksi (1,3 %), urinvejsinfektioner (1,3 %), forhøjet ALAT (1,0 %) og forhøjet ASAT (1,0 %).

Permanent seponering af Retsevmo ved bivirkninger opstået efter behandlingsstart uanset årsag fandt sted hos 8,8 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der har medført permanent

seponering (3 eller flere patienter) var forhøjet ALAT (0,7 %), fatigue (0,5 %) forhøjet ASAT (0,4 %), forhøjet bilirubin i blodet (0,3 %), lungebetændelse (0,3 %), trombocytopeni (0,3 %), blødninger (0,3 %) og overfølsomhed (0,3 %).

Bivirkninger i tabelform

Den samlede hyppighed og alvorlighed af bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med selpercatinib i LIBRETTO-001 studiet, LIBRETTO-431 studiet og LIBRETTO-531 studiet er vist i tabel 3.

Bivirkningerne klassificeres i henhold til MedDRA systemorganklassen og frekvens.

Hyppighedsgrupperne defineres ved brug af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Median tid for behandling med selpercatinib var 30,09 måneder (LIBRETTO-001 studiet), 16,7 måneder (LIBRETTO-431 studiet) og 14,9 måneder (LIBRETTO-531 studiet).

Tabel 3 Bivirkninger hos patienter behandlet med selpercatinib (N = 1.188)

MedDRA systemorganklasse	MedDRA foretrukne udtryk	Frekvens for alle grader	Frekvens for grader ≥ 3
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektioner ^a	Meget almindelig	Almindelig
	Lungebetændelse ^b	Meget almindelig	Almindelig
Immunsystemet ^c	Overfølsomhed ^d	Almindelig	Almindelig
Endokrine lidelser	Hypothyroidisme	Meget almindelig	-
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Meget almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine ^e	Meget almindelig	Almindelig
	Svimmelhed ^f	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hjerte	Elektrokardiogram QT forlænget ^g	Meget almindelig	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension ^h	Meget almindelig	Meget almindelig
	Blødning ⁱ	Meget almindelig	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Interstitiel lungesygdom/pneumonitis ^j	Almindelig	Ikke almindelig
	Chylothorax	Almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré ^k	Meget almindelig	Almindelig
	Mundtørhed ^l	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Abdominale smerter ^m	Meget almindelig	Almindelig
	Forstoppelse	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Kvalme	Meget almindelig	Almindelig
	Opkastning ⁿ	Meget almindelig	Almindelig
	Stomatitis ^o	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Chyløs ascites ^p	Almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt ^q	Meget almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Epifysiolyse af lårbenhovedet ^r	Almindelig	Almindelig
Det reproduktive system og mammae	Erektile dysfunktion ^s	Meget almindelig	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ødem ^t	Meget almindelig	Almindelig
	Fatigue ^u	Meget almindelig	Almindelig
	Pyreksi	Meget almindelig	Ikke almindelig

MedDRA systemorganklasse	MedDRA foretrukne udtryk	Frekvens for alle grader	Frekvens for grader ≥ 3
Undersøgelser ^v	Forhøjet ASAT	Meget almindelig	Meget almindelig
	Forhøjet ALAT	Meget almindelig	Meget almindelig
	Fald i niveauet af calcium	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i antallet af lymfocytter	Meget almindelig	Meget almindelig
	Fald i antallet af hvide blodlegemer	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i niveauet af albumin	Meget almindelig	Almindelig
	Forøget kreatinin	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i niveauet af natrium	Meget almindelig	Meget almindelig
	Forhøjet alkalisk fosfatase	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i antallet af trombocytter	Meget almindelig	Almindelig
	Total stigning af bilirubin	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i antallet af neutrofiler	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i niveauet af hæmoglobin	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i niveauet af magnesium	Meget almindelig	Almindelig
	Fald i niveauet af kalium	Meget almindelig	Almindelig

- ^a Urinvejsinfektioner omfatter urinvejsinfektion, blærebetændelse, urosepsis, escherichia urinvejsinfektion, escherichia nyrebækkenbetændelse, nyreinfection, nitrit urin til stede, nyrebækkenbetændelse, urinrørsbetændelse, bakteriel urinvejsinfektion og urogenital svampeinfektion.
- ^b Lungebetændelse omfatter lungebetændelse, lungeinfektion, aspiration lungebetændelse, empyema, lungekonsolidering, pleural infektion, bakteriel lungebetændelse, stafylokokker lungebetændelse, atypisk lungebetændelse, lungeabces, pneumocystis jirovecii lungebetændelse, pneumokok lungebetændelse, respiratorisk syncytial viral lungebetændelse, infektiøs pleural effusion og viral lungebetændelse.
- ^c Overfølsomhedsreaktioner var kendetegnet ved et makulopapulært udslæt, som i mange tilfælde følger efter feber med tilhørende artralgi/myalgier i patientens første behandlingsserie (typisk mellem dag 7-21).
- ^d Hypersensitivitet inkluderer stof hypersensitivitet og hypersensitivitet.
- ^e Hovedpine inkluderer hovedpine, sinus hovedpine og spændingshovedpine.
- ^f Svimmelhed inkluderer svimmelhed, vertigo, præsynkope og postural svimmelhed.
- ^g Elektrokardiogram QT forlænget inkluderer elektrokardiogram QT forlængelse og elektrokardiogram abnormt interval.
- ^h Hypertension inkluderer hypertension og forhøjet blodtryk.
- ⁱ Blødning omfatter epistaxis, hæmoptyse, kontusion, hæmaturi, rektal blødning, vaginal blødning, cerebral blødning, traumatisk hæmatom, blod tilstede i urinen, konjunktivblødning, ekkymose, gingival blødning, hæmatochesi, petekkier, blodblærer, spontant hæmatom, abdominalvægs hæmatom, anal blødning, angina bullosa blødning, dissemineret intravaskulær koagulation, øjenblødning, gastrisk blødning, gastrointestinal blødning, intrakraniell blødning, subkutan blødning, hæmorroide blødninger, leverhæmatom, intraabdominal blødning, mundblødning, øsofageal blødning, hæmatom i pelvis, periorbitalt hæmatom, periorbital blødning, periorbital blødning, svælgblødning, lungekontusion, purpura, retroperitonealt hæmatom, hudblødning, subaraknoidal blødning, divertikulum tarmblødning, øjenhæmatom, hæmatemese, blødning, hæmoragisk slagtilfælde, leverblødning, larynx blødning, nedre gastrointestinal blødning, melæna, menorrhagi, okkult ikke-synligt blod i afføringen, blødning efter procedure, postmenopausal blødning, nethindeblødning, scleral blødning, subdural blødning, traumatisk hæmothorax, tumorbldning, øvre gastrointestinal blødning, uterinblødning, hæmatom på et karpunktsted, hæmartrose og hæmatom.

- j Interstitiel lungesygdom/pneumonitis omfatter interstitiel lungesygdom, pneumonitis, strålingspneumonitis, restriktiv lungesygdom, akut respiratorisk distress syndrom, alveolitis, bronchiolitis, langerhans' cellehistiocytose, lungestrålingsskade, cystisk lungesygdom, lungeinfiltration og lungeopacitet.
- k Diarré inkluderer diarré, anal inkontinens, hastende afføring, hyppige tarmbevægelser og gastrointestinalt hypermotilitet.
- l Mundtørhed inkluderer tør mund og mucosal tørhed.
- m Abdominale smerter inkluderer abdominal smerter, kranie mavesmerter, abdominalt ubehag, kaudale mavesmerter og gastrointestinale smerter.
- n Opkastning omfatter opkastning, retching og regurgitation.
- o Stomatitis omfatter stomatitis, mundsår, slimhindebetændelse og oral slimhindeblærer.
- p Chylous ascites omfatter chylous ascites og ascites chylous (MedDRA LLTs).
- q Udslæt omfatter udslæt, makulopapuløst udslæt, dermatitis, hudeksfoliering, macularudslæt, erytematøs udslæt, urticaria, allergisk dermatitis, eksfoliativt udslæt, papuløst udslæt, morbilliformt udslæt, kløende udslæt, vesikulært udslæt, malar udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, pustuløst udslæt og hudreaktion.
- r Epifysiolyse af lårbenshovedet er almindeligt observeret (6,4 %) hos pædiatriske patienter (< 18 år) behandlet med selpercatinib (n = 47).
- s Erektile dysfunktion er blevet observeret meget almindeligt (12,4 %) hos mandlige patienter behandlet med selpercatinib i kliniske studier (n = 986).
- t Ødem omfatter perifert ødem, ansigtsødem, periorbitalt ødem, hævet ansigt, lokaliseret ødem, perifer hævelse, generaliseret ødem, øjenlågødem, hævede øjne, lymfødem, genitale ødemer, hævelse af pungen, angioødem, øjenødem, ødem, pungødem, hudødem, hævelse, orbitalt ødem, testikelhævelse, vulvovaginal hævelse, orbital hævelse, penisødem, periorbital hævelse og hævelse af øjenlåg.
- u Fatigue inkluderer fatigue, asteni og utilpashed.
- v Baseret på laboratoriemålinger. Procentdelen er beregnet ud fra antallet af patienter med *baseline*-vurdering og mindst én *post-baseline*-vurdering som nævneren.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger hos patienter som får selpercatinib

Aminotransferaseforhøjelser (forhøjet ASAT/ALAT)

Ud fra laboratorie-vurderinger blev der rapporteret ALAT- og ASAT-forhøjelser hos henholdsvis 59,4 % og 61 % af patienterne. Der blev rapporteret om ALAT- eller ASAT-forhøjelser af grad 3 eller 4 hos henholdsvis 14,1 % og 9,5 % af patienterne.

Den mediane tid til første forekomst var: ASAT-forhøjelse 4,7 uger (interval: 0,7, 227,9), ALAT-forhøjelse 4,4 uger (interval: 0,9, 186,1) i LIBRETTO-001, ASAT-forhøjelse 5,1 uger (interval: 0,7, 88,1), ALAT-forhøjelse 5,1 uger (interval: 0,7, 110,9) i LIBRETTO-431 og ASAT-forhøjelse 6,1 uger (interval: 0,1, 85,1), ALAT-forhøjelse 6,1 uger (interval: 0,1, 85,1) i LIBRETTO-531.

Det anbefales at justere dosis hos patienter, der udvikler ALAT- eller ASAT-forhøjelser af grad 3 eller 4 (se pkt. 4.2).

Forlængelse af QT-interval

Hos de 837 patienter i LIBRETTO-001 studiet som fik foretaget et EKG, viste en gennemgang af data, at 8,1 % af patienterne havde en maksimal QTcF-værdi efter *baseline* på > 500 msek., og 21,6 % af patienterne havde en maksimal stigning fra *baseline* i QTcF-intervaller på > 60 msek. Hos de 156 patienter i LIBRETTO-431 som fik foretaget et EKG, havde 5,1 % af patienterne en maksimal QTcF-værdi efter *baseline* på > 500 msek. og 16,7 % af patienterne havde en maksimal stigning fra *baseline* i QTcF-intervaller på > 60 msek. Hos de 191 patienter i LIBRETTO-531 studiet som fik foretaget et EKG, havde 3,7 % af patienterne en maksimal QTcF-værdi efter *baseline* på > 500 msek., og 17,8 % af patienterne havde en maksimal stigning fra *baseline* i QTcF-intervaller på > 60 msek.

Der blev ikke rapporteret nogen *Torsade de pointes*, hændelser af grad ≥ 3 eller klinisk signifikante behandlingsfremkaldende arytmier, ventrikulær takykardi, ventrikelflimren eller ventrikulær flagnen i LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 og LIBRETTO-531 studierne. Der blev rapporteret fatale hændelser i form af pludselig død eller hjertestop hos patienter med signifikant hjertehistorik. På tværs af alle studier seponerede to patienter (0,2 %) behandling med selpercatinib på grund af QT-

forlængelse. Der kan være behov for dosisudsættelse eller -modifikation under behandling med Retsevmo (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hypertension

Hos de 837 patienter som fik foretaget blodtryksmålinger i LIBRETTO-001 studiet, var den maksimale stigning af medianen fra *baseline* i systolisk tryk 32 mm Hg (interval: -15, +100).

Resultaterne for diastolisk blodtryk var de samme, men stigningerne var af mindre grad. I LIBRETTO-001, bibeholdt kun 10,3 % af patienterne deres *baseline*-grad under behandlingen, 40,7 % havde en stigning på 1 grad, 38,5 % på 2 grader og 9,8 % på 3 grader. En uønsket behandlingshændelse af hypertension blev rapporteret hos 44,8 % af patienter med tidligere hypertension (28,2 % med grad 3, 4), og 41,7 % af patienterne uden tidligere hypertension (14,1 % med grad 3, 4).

Hos de 154 patienter behandlet med selpercatinib, som fik foretaget blodtryksmålinger i LIBRETTO-431, bibeholdt 23,4 % af patienterne, der blev behandlet med selpercatinib, deres *baseline*-grad under behandlingen, 49,4 % havde en stigning på 1 grad, 22,7 % havde en stigning på 2 grader og 3,3 % havde en stigning på 3 grader.

Hos de 192 patienter behandlet med selpercatinib, som fik foretaget blodtryksmålinger i LIBRETTO-531, bibeholdt 20,8 % af patienterne, der blev behandlet med selpercatinib, deres *baseline*-grad under behandlingen, 43,8 % havde en stigning på 1 grad, 27,6 % havde en stigning på 2 grader og 6,8 % havde en stigning på 3 grader.

Generelt udviste i alt 19,8 % af patienterne i LIBRETTO-001, 20,3 % i LIBRETTO-431 og 19,2 % af patienterne i LIBRETTO-531 behandlingsrelateret hypertension af grad 3 (defineret som maksimalt systolisk blodtryk over 160 mm Hg). Grad 4 af behandlingfremkaldt hypertension blev rapporteret hos 0,1 % af patienterne i LIBRETTO-001 og ingen rapporteringer i LIBRETTO-431 og LIBRETTO-531. To patienter (0,2 %) fik seponeret behandlingen permanent på grund af hypertension i LIBRETTO-001 og ingen patienter i LIBRETTO-431 og LIBRETTO-531. Det anbefales at justere dosis hos patienter, som udvikler hypertension (se pkt. 4.2). Selpercatinib skal seponeres permanent, hvis medicinsk signifikant hypertension ikke kan kontrolleres med antihypertensiv behandling (se pkt. 4.4).

Overfølsomhed

Tegn og symptomer på overfølsomhed omfattede feber, udslæt og artralgi eller myalgier med samtidigt fald i trombocytter eller forhøjet aminotransferase.

24,0 % (201/837) af patienterne behandlet med selpercatinib i LIBRETTO-001 studiet var tidligere behandlet med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi. Overfølsomhed forekom hos 5,7 % (48/837) af patienter behandlet med selpercatinib, herunder grad 3-overfølsomhed hos 1,9 % (16/837) af patienterne.

Af de 48 patienter med overfølsomhed i LIBRETTO-001 havde 54,2 % (26/48) NSCLC og havde tidligere været behandlet med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi.

Grad 3 overfølsomhed forekom hos 3,5 % (7/201) af de patienter, som tidligere havde været behandlet med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi i LIBRETTO-001.

Median tid til debut var 1,9 uger (interval: 0,7 til 203,9 uger) i LIBRETTO-001: 1,7 uger hos patienter, som tidligere har været behandlet med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi, og 4,4 uger hos patienter, som var anti-PD-1/PD-L1 immunterapinaive.

LIBRETTO-431 studiet inkluderede patienter med avanceret eller metastatisk NSCLC.

Overfølsomhed forekom hos i alt 1,9 % (3/158) af de patienter, der fik selpercatinib, herunder grad 3 overfølsomhed hos 0,6 % (1/158) af patienterne. I en integreret analyse af patienter med NSCLC, der fik selpercatinib, og som tidligere var blevet behandlet med anti-PD-1/PD-L1 terapi, baseret på studierne LIBRETTO-001 og LIBRETTO-431 (n = 205), forekom overfølsomhed hos 16,6 % af patienterne, herunder overfølsomhed af grad ≥ 3 hos 5,9 % af patienterne.

LIBRETTO-531 studiet inkluderede patienter med avanceret eller metastatisk MTC. Overfølsomhed forekom hos 1 patient (0,5 % [1/193]) behandlet med selpercatinib. Denne ene patient oplevede grad 3 overfølsomhed.

Der kan være behov for dosisudsættelse eller -modifikation under behandling med Retsevmo (se pkt. 4.2).

Blødning

Hæmorrhagiske hændelser af $\geq$ grad 3 forekom hos 2,5 % af patienter behandlet med selpercatinib på tværs af studierne LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 og LIBRETTO-531. I LIBRETTO-001 inkluderede dette 4 (0,5 %) patienter med dødelige hæmorrhagiske hændelser, to tilfælde af cerebral blødning og en hændelse hver af hhv. blødning på trakeostomist og hæmoptyse. Ingen dødelige hæmorrhagiske hændelser blev rapporteret hos patienter behandlet med selpercatinib i LIBRETTO-431 eller LIBRETTO-531. Den mediane tid til debut var 34,1 uger (interval: 0,1 uge til 234,6 uger) i LIBRETTO-001, 16,8 uger (interval: 1,1 til 94,1 uger) i LIBRETTO-431 og 10,7 uger (interval: 1,0 til 124,1 uger) i LIBRETTO-531.

Selpercatinib skal seponeres permanent hos patienter med livstruende eller tilbagevendende alvorlig blødning (se pkt. 4.2).

Yderligere oplysninger om særlige populationer

Pædiatrisk population

Der var 3 patienter < 18 år (interval: 15-17) med RET-muteret MTC i LIBRETTO-001. Der var 8 patienter < 18 år (interval: 12-17) med RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft i LIBRETTO-121. Der var 1 patient på 12 år med RET-muteret MTC i LIBRETTO-531. Der er blevet rapporteret tilfælde af epifysiolyse af lårbenshovedet hos patienter < 18 år behandlet med selpercatinib (se pkt. 4.4). Der er ikke identificeret andre unikke sikkerhedsfund hos børn under 18 år.

Ældre

Hos patienter behandlet med selpercatinib var 24,7 % ≥ 65 -74 år, 8,6 % var 75-84 år, og 1,0 % ≥ 85 år i LIBRETTO-001 studiet. I LIBRETTO-431 studiet var 26,6 % af patienterne behandlet med selpercatinib ≥ 65 -74 år, 9,5 % var 75-84 år og 1,3 % var ≥ 85 år. I LIBRETTO-531 studiet var 20,2 % af patienterne behandlet med selpercatinib ≥ 65 -74 år, 5,2 % var 75-84 år og ingen var ≥ 85 år.

Hyppigheden af alvorlige bivirkninger, der blev rapporteret, var højere hos patienter ≥ 65 -74 år (58,0 %), 75-84 år (62,5 %) og ≥ 85 år (100,0 %), end hos patienter < 65 år (46,7 %) i LIBRETTO-001 og i LIBRETTO-431 ≥ 65 -74 år (38,1 %), 75-84 år (46,7 %), ≥ 85 år (50,0 %), end hos patienter < 65 år (31,3 %). I LIBRETTO-531 var hyppigheden af alvorlige bivirkninger, der blev rapporteret, højere hos patienter på 75-84 år (50 %) end hos patienter < 65 år (20,8 %) og 65-74 år (17,9 %).

I LIBRETTO-001 studiet var hyppigheden af bivirkninger, der førte til seponering af selpercatinib, højere hos patienter ≥ 65 -74 år (10,1 %), 75-84 år (19,4 %) og ≥ 85 år (37,5 %), end hos patienter < 65 år (7,6 %). I LIBRETTO-431 studiet var hyppigheden af bivirkninger, der førte til seponering af selpercatinib, højere hos patienter ≥ 65 -74 år (14,3 %), 75-84 år (20,0 %) end hos patienter < 65 år (7,1 %). Ingen patienter ≥ 85 år seponerede selpercatinib på grund af bivirkninger. I LIBRETTO-531 var hyppigheden af bivirkninger, der førte til seponering af selpercatinib, højere hos patienter på 75-84 år (10 %) og ≥ 65 -74 år (7,7 %) end hos patienter < 65 år (3,5 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke konstateret symptomer på overdosering. I tilfælde af mistanke om overdosering skal der gives understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer og immunmodulerende stoffer, antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX22

Virkningsmekanisme

Selpercatinib er en hæmmer af *rearranged during transfection (RET)* receptortyrosinkinase. Selpercatinib hæmmede *wild-type* RET og flere muterede RET-isoformer samt VEGFR1 og VEGFR3 med IC₅₀-værdier fra 0,92 nM til 67,8 nM. I andre enzymanalyser hæmmede selpercatinib også FGFR 1, 2 og 3 ved højere koncentrationer, der stadig var klinisk opnåelige. I en bindingsanalyse ved en koncentration på 1 µM selpercatinib blev der observeret signifikant antagonistbindingsaktivitet (> 50 %) for 5-HT (serotonin) transporter (70,2 % antagonist) og α_{2C} adrenoreceptor (51,7 % antagonist). Koncentrationen på 1 µM er ca. 7 gange højere end den maksimale ubundne plasmakoncentration ved den effektive dosis af selpercatinib.

Visse punktmutationer i RET eller kromosomal mutation, der involverer in-frame fusioner af RET med diverse partnere, kan medføre konstitutiv aktiverede kimeriske RET-fusionsproteiner, der kan virke som onkogene *drivere* ved at fremme celleproliferation af tumorcellelinjer. I *in vitro* og *in vivo* tumormodeller viste selpercatinib anti-tumor aktivitet i celler, der indeholder konstitutiv aktivering af RET-protein som følge af genfusioner og -mutationer, herunder CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M og RET M918T. Derudover viste selpercatinib antitumoraktivitet i mus intrakranielt efter implantation af en patientderiveret RET-fusionspositiv tumor.

Farmakodynamiske egenskaber

Kardiel elektrofysiologi

I et grundigt QT-studie med positiv kontrol hos 32 raske frivillige blev der ikke påvist nogen større ændring (dvs. > 20 ms) i QTcF-intervallet ved samme koncentrationer af selpercatinib, som dem der blev observeret med en terapeutisk doseringsplan. En analyse af eksponering-respons viste, at supratherapeutiske koncentrationer kunne medføre en stigning i QTc > 20 ms.

Hos patienter behandlet med selpercatinib blev der rapporteret forlængelse af QT-intervallet. Der kan derfor være behov for dosisafbrydelse eller -ændring hos patienterne (se pkt. 4.2 og 4.4).

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af Retsevmo blev vurderet hos voksne patienter med RET-fusionspositiv fremskreden NSCLC, RET-fusionspositiv fremskreden skjoldbruskkirtelkræft, andre RET-fusionspositive fremskredne solide tumorer og hos voksne og unge patienter med RET-muteret fremskreden MTC inkluderet i et multicenter-, åbent, enkeltgruppe- klinisk fase 1/2-studie: LIBRETTO-001. Effekten af Retsevmo i RET-fusionspositiv NSCLC blev bekræftet i fase 3 studiet LIBRETTO-431 (se pkt. 'Behandlingsnaiv RET-fusionspositiv NSCLC'). Effekten af Retsevmo i RET-muteret MTC blev bekræftet i fase 3 studiet LIBRETTO-531 (se pkt. 'Vandetanib og cabozantinib naive RET-muteret medullær skjoldbruskkirtelkræft (MTC)').

LIBRETTO-001 studiet omfattede to dele: fase 1 (dosiseskalering) og fase 2 (dosisudvidelse). Det primære formål med fase 1-delen var at bestemme den anbefalede fase 2-dosis af selpercatinib. Det primære formål med fase 2-delen var at vurdere antitumor effekt af selpercatinib ved bestemmelse af ORR vurderet af en uafhængig review komité. Patienter med målbar eller ikke-målbar sygdom i henhold til RECIST 1.1 med påvist RET-genændring i tumoren blev inkluderet. Patienter med CNS-metastaser var egnede, hvis de var stabile, mens patienter med symptomatisk primær CNS-tumor, metastaser, leptomeningeal carcinomatose eller kompression af rygmærven blev ekskluderet. Patienter med kendt primær driver-ændring bortset fra RET, klinisk signifikant aktiv kardiovaskulær sygdom eller tidligere myokardieinfarkt, QTcF-interval > 470 msek blev ekskluderet.

Patienter i fase 2-delen af studiet fik Retsevmo 160 mg oralt to gange dagligt indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. Påvisning af en RET-genændring blev foretaget prospektivt på lokale laboratorier ved hjælp af næstegenerations sekventering (NGS), polymerasekædereaktion (PCR) eller fluorescens-*in situ*-hybridisering (FISH). Det primære effektrelaterede udfaldsmål var objektiv respons rate (ORR) ifølge RECIST v1.1 som evalueret af *Blinded Independent Review Committee* (IRC). Sekundære effektrelaterede udfaldsmål inkluderede varighed af respons (DOR), progressionsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS).

Behandlingsnaiv RET-fusionspositiv NSCLC

LIBRETTO-431

Effekten af Retsevmo i RET-fusionspositiv NSCLC blev bekræftet i LIBRETTO-431, et fase 3, multicenter, randomiseret, åbent komparatorstudie, hvor selpercatinib blev sammenlignet med platinbaseret behandling og behandling med pemetrexed med eller uden pembrolizumab hos patienter med fremskreden eller metastatisk RET-fusionspositiv NSCLC. Voksne patienter med histologisk bekræftet, inoperabel, lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC uden tidligere systemisk behandling for metastatisk sygdom var kvalificerede. Patienter, der fik adjuverende eller neoadjuverende behandling, hvor den sidste dosis systemisk behandling var afsluttet mindst 6 måneder før randomisering, var også kvalificerede. Patienterne fik 160 mg selpercatinib to gange dagligt (startdosis) eller platinbaseret behandling og behandling med pemetrexed med eller uden pembrolizumab. Patienterne blev stratificeret efter geografisk region (Østasien vs. andre steder), status med hensyn til investigatorvurderede hjernemetastaser ved *baseline* (fraværende eller ukendt vs. til stede), og om investigator havde haft til hensigt (før randomisering) at behandle patienten med eller uden pembrolizumab. Det primære effektmål var PFS pr. RECIST 1.1 af BICR. Sekundære effektmål omfattede OS, ORR/DOR/DCR af BICR, intrakranielt ORR/DOR af BICR og tid til forværring af lungen symptomer af NSCLC-SAQ.

Af de 261 patienter, der blev rekrutteret og randomiseret i studiet LIBRETTO-431 *intention to treat* (ITT)-populationen, blev 212 stratificeret ud fra om investigator havde til hensigt, at patienten skulle have pembrolizumab (før randomisering) for at danne ITT-Pembrolizumab-populationen. I ITT-Pembrolizumab-populationen fik 129 patienter selpercatinib, mens 83 fik platinbaseret pemetrexed kemoterapi med pembrolizumab. Medianalderen for patienter i ITT-Pembrolizumab-populationen var 61,5 år (interval: 31 til 84 år). 53,3 % af patienterne var kvinder. 41,3 % af patienterne var hvide, 56,3 % var asiater, 1 % var sorte. 67,9 % var aldrig rygere. I ITT-Pembrolizumab-populationen havde 93 % metastatisk sygdom, og 20,3 % af patienterne havde CNS-metastaser ved *baseline*. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (96,7 %) eller 2 (3,3 %). Den mest almindelige fusionspartner var KIF5B (44,8 %), efterfulgt af CCDC6 (9,9 %). Studiet opfyldte sit primære endepunkt om at forbedre PFS i både ITT-Pembrolizumab- og ITT-populationerne. Primære effektresultater for ITT-Pembrolizumab-populationen for behandlingsnaive patienter med RET-fusionspositiv NSCLC er opsummeret i tabel 4 og figur 1.

Table 4 LIBRETTO-431: Sammenfatning af effektdata (BICR-vurdering, ITT-Pembrolizumab-population)

	Selpercatinib	Kontrol (platinbaseret pemetrexed kemoterapi med pembrolizumab)
Progressionsfri overlevelse	N = 129	N = 83
Median [måneder] (95 % CI)	24,84 (16,89, NE)	11,17 (8,77, 16,76)
Hazard ratio (95 % CI)	0,465 (0,309, 0,699)	
Stratificeret log rank p-værdi	0,0002	
24 måneders PFS-rate (%) (95 % CI)	54,2 (43,6, 63,6)	31,6 (20,1, 43,7)
Objektiv respons (CR + PR)		
% (95 % CI)	83,7 (76,2, 89,6)	65,1 (53,8, 75,2)
Komplet respons n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)

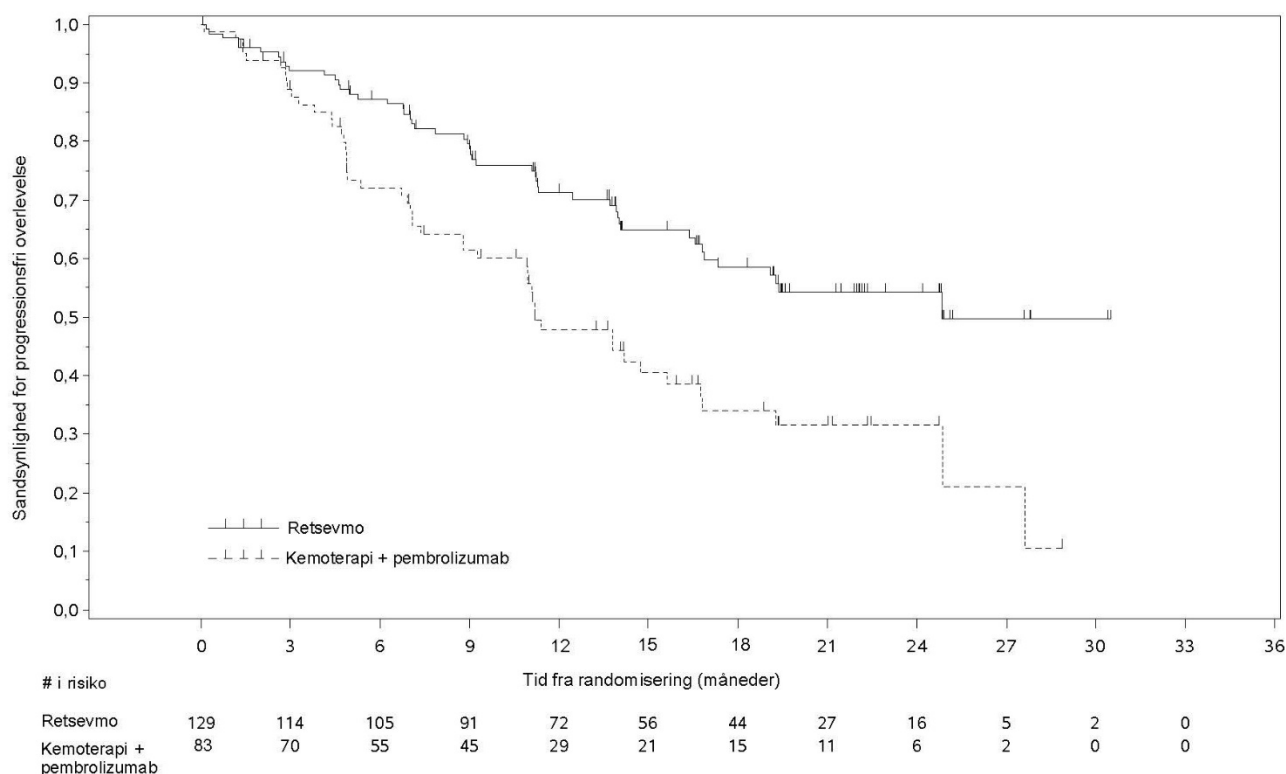
Partiel respons n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
Varighed af respons*		
Median [måneder] (95 % CI)	24,18 (17,94, NE)	11,47 (9,66, 23,26)
Rate (%) af patienter med varighed af respons		
24 måneder (95 % CI)	59,6 (47,5, 69,8)	22,8 (6,3, 45,5)

NE = kan ikke beregnes

*Median varighed for opfølgning var 17,97 måneder (25., 75. percentil: 12,32, 21,03) i selpercatinib-armen og 14,55 måneder (25., 75. percentil: 9,69, 20,73) i kontrolarmen.

Data skæringsdato: 01. maj 2023.

Figur 1. LIBRETTO-431: Kaplan-Meier plot af progressionsfri overlevelse (BICR-vurdering, ITT-Pembrolizumab-population)



Data skæringsdato: 01. maj 2023.

OS var ikke modent på tidspunktet for den primære PFS-analyse. På tidspunktet for en opdateret deskriptiv interimanalyse af OS (43 % af de prespecificerede OS-hændelser nødvendige for den endelige analyse, med en datalås den 1. maj 2024) blev der i ITT-populationen observeret 75 hændelser på tværs af de to arme, og HR var 1,259 [95 % CI: 0,777; 2,040]; $p = 0,3496$). Efter 30 måneder var den estimerede samlede overlevelse 71 % (95 % CI: 63, 78) og 76 % (95 % CI: 66, 84) i henholdsvis selpercatinib-armen og kontrolarmen. OS kan være blevet påvirket af ubalancen i post-progressionsbehandlinger. Af 68 patienter i kontrolarmen, som havde sygdomsprogression, fik 50 patienter (74 %) selpercatinib ved progression. Af 71 patienter i selpercatinib-armen, som havde sygdomsprogression, fik 16 (23 %) kemoterapi og/eller immuncheckpoint-hæmmer, og 44 (62 %) fortsatte med at få selpercatinib.

I ITT-Pembrolizumab-populationen forsinkede selpercatinib signifikant tiden for forværring af patientrapporterede NSCLC-symptomer, målt ved NSCLC-*Symptom Assessment Questionnaire* samlede score ($\geq$ stigning på 2 point) sammenlignet med kontrolgruppen (HR: 0,34 [95 % CI: 0,20; 0,55]; mediantiden blev ikke nået for selpercatinib-armen mod 1,9 måneder [95 % CI: 0,7; 6,6]) for kontrolarmen. Derudover forsinkede selpercatinib signifikant tiden for bekræftet forringelse af fysisk funktion og opretholdt generel livskvalitet over tid.

LIBRETTO-001

Af de 362 RET-fusionspositive NSCLC patienter inkluderet i LIBRETTO-001, var 69 behandlingsnaive. Medianalderen var 63 år (interval 23 år til 92 år). 62,3 % af patienterne var kvinder. 69,6 % af patienterne var hvide, 18,8 % var asiatiske, 5,8 % var sorte og 69,6 % havde aldrig røget. De fleste patienter (98,6 %) havde metastatisk sygdom ved inkludering og 23,2 % havde CNS metastase ved *baseline* vurderet af undersøger. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (94,2 %) eller 2 (5,8 %). Den mest almindelige fusionspartner var KIF5B (69,6 %), efterfulgt af CCDC6 (14,5 %) og så NCOA4 (1,4 %). Effekteresultater for behandlingsnaive RET-fusionspositive NSCLC patienter er sammenfattet i tabel 5.

Tabel 5 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons

	Patienter egnede pga. effekt IRC-vurdering
N	69
Objektiv respons (CR + PR)	
% (95 % CI)	82,6 (71,6, 90,7)
Komplet respons n (%)	5 (7,2)
Partiel respons n (%)	52 (75,4)
Varighed af respons (måneder)*	
Median, 95 % CI	20,23 (15,4, 29,5)
Rate (%) af patienter med varighed af respons	
≥ 6 måneder (95 % CI)	87,5 (75,5, 93,8)
≥ 12 måneder (95 % CI)	66,7 (52,4, 77,6)

*Median varighed for opfølgning var 37,09 måneder (25., 75. percentil: 24,0, 45,1)

Data skæringsdato: 13. januar 2023.

Tidligere behandlede RET-fusionspositiv NSCLC

I alt havde 247 patienter før modtaget platinbaseret kemoterapi i LIBRETTO-001 studiet. Medianalderen var 61 år (interval 23 år til 81 år). 56,7 % af patienterne var kvinder. 43,7 % var hvide, 47,8 % var asiatiske, 4,9 % var sorte og 66,8 % havde aldrig røget. De fleste patienter (98,8 %) havde metastatisk sygdom ved inkludering og 31,2 % havde CNS metastase ved *baseline* vurderet af undersøger. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (97,1 %) eller 2 (2,8 %). Den mest almindelige fusionspartner var KIF5B (61,9 %), efterfulgt af CCDC6 (21,5 %) og så NCOA4 (2,0 %). Medianantallet af tidligere modtaget systemiske behandlinger var 2 (interval 1-15) og 43,3 % (n = 107/247) modtog 3 eller flere tidligere systemiske behandlingerregimier; tidligere behandlinger inkluderede anti PD1/PD-L1 terapi (58,3 %), multi-kinase hæmmer (MKI) (31,6 %) og taxaner (34,8 %); 41,3 % modtog andre systemiske terapier. Effektivitetsresultater for tidligere behandlede RET-fusionspositive NSCLC patienter er sammenfattet i tabel 6.

Tabel 6 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons

	Patienter egnede pga. effekt IRC-vurdering
N	247
Objektiv respons (CR + PR)	
% (95 % CI)	61,5 (55,2, 67,6)
Komplet respons n (%)	20 (8,1)
Partiel respons, (%)	132 (53,4)

Varighed af respons (måneder)*	
Median (95 % CI)	31,6 (20,4, 42,3)
Rate (%) af patienter med varighed af respons	
≥ 6 måneder (95 % CI)	87,0 (80,4, 91,5)
≥ 12 måneder (95 % CI)	73,0 (65,0, 79,5)

*Median varighed af opfølgning var 39,52 måneder (25., 75. percentil: 24,6, 45,0)

Data skæringsdato: 13. januar 2023.

CNS-respons ved RET-fusionspositiv NSCLC

I LIBRETTO-431 studiet var CNS ORR vurderet af BICR 82,4 % (14/17 95 % CI: 56,6; 96,2) hos de 17 patienter med målbare hjernemetastaser ved *baseline*, der blev behandlet med selpercatinib mod 58,3 % (7/12 95 % CI: 27,7 til 84,4) hos de 12 patienter i kontrolarmen i ITT-Pembrolizumab-populationen. CR blev observeret hos 6/17 (35,3 %) af patienterne i selpercatinib-armen mod 2/12 (16,7 %) patienter i kontrolarmen. Med en median opfølgningstid for DOR på 9,92 måneder (95 % CI: 7,66; 18,10) i selpercatinib-armen og 12,68 måneder (95 % CI: 2,79, NE) i kontrolarmen blev DOR medianen ikke nået for selpercatinib (95 % CI: 7,62, NE) sammenlignet med 13,4 måneder (95 % CI: 3,45, NE) for kontrol. Hos 192 patienter med tilgængelige intrakranielle *baseline*-scanninger var den årsagsspecifikke hazard ratio for tiden til CNS-progression, vurderet af BICR, 0,28; 95 % CI: 0,12; 0,68 (HR på 0,17; 95 % CI: 0,04; 0,69 for 150 patienter uden intrakranielle metastaser ved *baseline* og HR på 0,61; 95 % CI: 0,19; 1,92 for 42 patienter med intrakranielle metastaser ved *baseline*). 8 patienter (6,7 %) i selpercatinib-armen havde en første hændelse af CNS-progression sammenlignet med 13 patienter (18,1 %) i kontrolarmen.

CNS ORR vurderet af IRC var 84,6 % (22/26; 95 % CI: 65,1, 95,6) i 26 patienter med målbar sygdom i LIBRETTO-001 studiet. CR var observeret i 7 (26,9 %) patienter og PR i 15 (57,5 %) patienter. Den mediane CNS DOR var 9,36 måneder (95 % CI: 7,4, 15,3).

Systemisk behandlingsnaiv RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft

Af de RET-fusionspositive patienter med skjoldbruskkirtelkræft naive med hensyn til systemiske behandlinger bortset fra radioaktivt jod, og som var inkluderet i LIBRETTO-001, havde 24 patienter mulighed for at blive fulgt i mindst 6 måneder og blev anset for egnede ud fra effekt. Medianalderen var 60,5 år (interval: 20-84 år). 58,3 % af patienterne var mænd. 75 % af patienterne var hvide. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (95,8 %) eller 2 (4,2 %). 100 % af patienterne havde en historie med metastatisk sygdom. 22 ud af de 24 patienter (91,7 %) fik radioaktivt jod før inklusion og blev derfor betragtet som radioaktivt jod-refraktær. De forskellige histologier hos de 24 patienter omfattede: papillær (n = 23) og dårlig differentieret (n = 1). Den mest almindelige fusionspartner var CCDC6 (62,5 %) efterfulgt af NCOA4 (29,2 %). Effekteresultater hos patienter med systemisk behandlingsnaiv RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft er sammenfattet i tabel 7.

Tabel 7 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons

	Patienter egnede pga. effekt IRC-vurdering
N	24
Objektiv respons (CR + PR)	
% (95 % CI)	95,8 (78,9, 99,9)
Komplet respons n (%)	5 (20,8)
Partiel respons n (%)	18 (75,0)
Varighed af respons (måneder)*	
Median (95 % CI)	NE (42,8, NE)
Hyppighed (%) af patienter med responsvarighed	
≥ 12 måneder (95 % CI)	100,0 (NE, NE)
≥ 24 måneder (95 % CI)	90,9 (50,8, 98,7)

NE = kan ikke beregnes

*Median varighed af opfølgning var 17,81 måneder (25., 75. percentil: 9,2, 42,3)

Data skæringsdato: 13 januar 2023.

Tidligere behandlet RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft

Af de RET-fusionspositive patienter med skjoldbruskkirtelkræft, der tidligere havde fået systemisk behandling bortset fra radioaktivt jod, og som var inkluderet i LIBRETTO-001, havde 41 patienter mulighed for at blive fulgt i mindst 6 måneder og blev anset for egnede ud fra effekt. Medianalderen var 58 år (interval 25-88 år). 43,9 % af patienterne var mænd. 58,5 % af patienterne var kaukasiske, mens 29,3 % var asiatiske og 7,3 % var sorte. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (92,7 %) eller 2 (7,3 %). 100 % af patienterne havde metastatisk sygdom. Patienterne havde mediant fået 3 tidligere systemiske behandlinger (interval: 1-7). De mest almindelige tidligere behandlinger omfattede radioaktivt jod (73,2 %), MKI (85,4 %). 9,8 % havde fået anden systemisk behandling. De forskellige histologier hos de 41 patienter omfattede: papillær (n = 31), dårlig differentieret (n = 5), anaplastisk (n = 4) og Hürthle-celle (n = 1). Den mest almindelige fusionspartner var CCDC6 (61,0 %) efterfulgt af NCOA4 (19,5 %).

Effektresultater for tidligere behandlet RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft er sammenfattet i tabel 8.

Tabel 8 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons

	Patienter egnede pga. effekt IRC-vurdering
N	41
Objektiv respons (CR + PR)	
% (95 % CI)	85,4 (70,8, 94,4)
Komplet respons n (%)	5 (12,2)
Partiel respons n (%)	30 (73,2)
Varighed af respons (måneder)*	
Median (95 % CI)	26,7 (12,1, NE)
Hyppighed (%) af patienter med responsvarighed	
≥ 12 måneder (95 % CI)	71,7 (52,4, 84,2)
≥ 24 måneder (95 % CI)	50,7 (30,4, 67,8)

NE = kan ikke beregnes

*Median varighed af opfølgning var 33,87 måneder (25., 75. percentil: 12,9, 44,8)

Data skæringsdato: 13. januar 2023.

Vandetanib og cabozantinib naive RET-muteret medullær skjoldbruskkirtelkræft (MTC)

LIBRETTO-531

Effekten af Retsevmo i RET-muteret MTC blev bekræftet i LIBRETTO-531, et fase 3, multicenter, randomiseret, åbent komparatorstudie, hvor selpercatinib blev sammenlignet med lægens valg af cabozantinib eller vandetanib hos patienter med progressiv, fremskreden, kinasehæmmernaiv, RET-muteret MTC. Voksne eller unge patienter med histologisk bekræftet, inoperabel, lokalt fremskreden eller metastatisk MTC uden tidligere behandling med en kinasehæmmer var kvalificerede. Patienterne fik 160 mg selpercatinib to gange dagligt (startdosis) eller lægens valg af cabozantinib (140 mg én gang dagligt) eller vandetanib (300 mg én gang dagligt). Patienterne blev stratificeret i henhold til RET-mutation (M918T vs. andet) og den tilsigtede behandling, hvis randomiseret til kontrolarmen (cabozantinib vs. vandetanib). Det primære effektmål var PFS pr. RECIST 1.1 af BICR. De vigtigste sekundære effektresultater omfattede behandlingsfejlfri overlevelse (TFFS) og komparativ tolerabilitet, og andre sekundære effektresultater omfattede OS og ORR/DOR af BICR.

Af de 291 patienter, der blev inkluderet og randomiseret i LIBRETTO-531 til at danne ITT-populationen, blev 193 randomiseret til selpercatinib-armen, og 98 blev randomiseret til kontrolarmen. Af de 98 patienter, der blev randomiseret til kontrolarmen, var 73 stratificeret til cabozantinib, og 25 blev stratificeret til vandetanib. Medianalderen for patienter i ITT-populationen var 55 år (interval: 12

til 84 år). 37,1 % af patienterne var kvinder. 69,4 % af patienterne var hvide, 27,7 % var asiater, 2,9 % var sorte. De fleste patienter (77 %) havde metastatisk sygdom ved inklusion. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (98,3 %) eller 2 (1 %). Den mest almindelige mutation var M918T (62,5 %). Studiet opfyldte sit primære endepunkt om at forbedre PFS i ITT-populationen. Effektræsultater for ITT-populationen er opsummeret i tabel 9 og figur 2.

Tabel 9 LIBRETTO-531: Sammenfatning af effektdata (BICR-vurdering, ITT-population)

	Selpercatinib	Kontrol (cabozantinib eller vandetanib)
Progressionsfri overlevelse	N = 193	N = 98
Median [måneder] (95 % CI)	NE (NE, NE)	16,76 (12,22, 25,10)
Hazard ratio (95 % CI)	0,280 (0,165, 0,475)	
Stratificeret log rank p-værdi	< 0,0001	
30 måneder PFS-rate (%) 95 % CI	76,4 (66,5, 83,8)	24,8 (6,9, 48,3)
Behandlingsfejlfri overlevelse*	N = 193	N = 98
Median [måneder] (95 % CI)	NE (NE, NE)	13,93 (11,27, 25,10)
Hazard ratio (95 % CI)	0,254 (0,153, 0,423)	
Stratificeret log rank p-værdi	< 0,0001	
30 måneders TFFS-rate (%) 95 % CI	75,8 (65,9, 83,2)	25,3 (7,2, 48,8)
Objektiv respons (CR + PR)		
% (95 % CI)	69,4 (62,4, 75,8)	38,8 (29,1, 49,2)
Komplet respons n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Partiel respons n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
Varighed af respons[#]		
Median [måneder] (95 % CI)	NE (NE, NE)	16,56 (10,41, NE)
Rate (%) af patienter med varighed af respons		
≥ 24 måneder (95 % CI)	79,1 (66,9, 87,2)	NE (NE, NE)

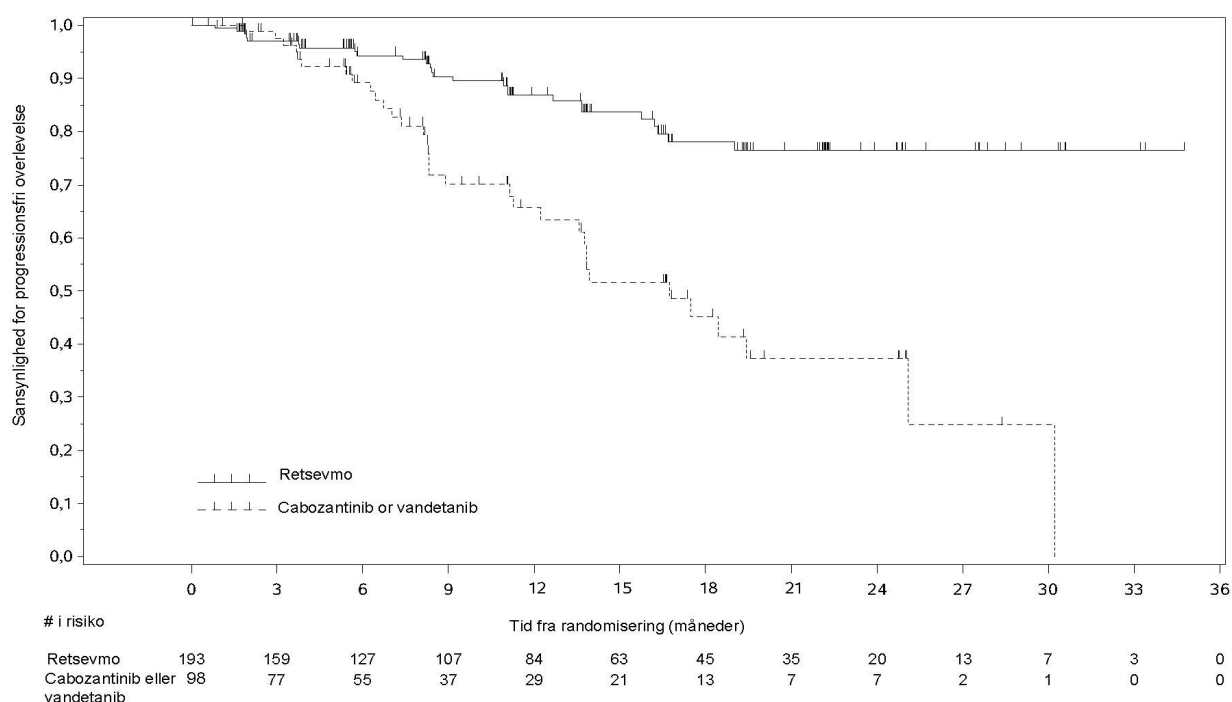
NE = kan ikke beregnes

*Behandlingsfejlfri overlevelse defineres som tiden fra randomisering til første forekomst af: dokumenteret radiografisk sygdomsprogression pr. RECIST 1.1 eller uacceptabel toksicitet, der fører til seponering af behandlingen, vurderet af investigatoren, eller død uanset årsag.

[#]Median varighed for opfølgning var 11,14 måneder (25., 75. percentil: 5,62, 16,62) i selpercatinib-armen og 12,81 måneder (25. and 75. percentil: 6,34, 15,51) i kontrolarmen.

Data skæringsdato: 22. maj 2023.

Figur 2. LIBRETTO-531: Kaplan-Meier plot af progressionsfri overlevelse (BICR-vurdering, ITT-population)



Data skæringsdato: 22. maj 2023.

På tidspunktet for den primære PFS-analyse blev der observeret 18 OS-hændelser på tværs af de to arme. I ITT-populationen var OS HR 0,374 ([95 % CI: 0,147; 0,949]). Censurraten var 95,9 % i selpercatinib-armen og 89,8 % i kontrolarmen.

Komparativ tolerabilitet blev evalueret hos 242 patienter (selpercatinib-arm, n = 161; kontrolarm, n = 81). Selpercatinib-armen havde en statistisk signifikant lavere andel af behandlingstiden, hvor patienter rapporterede "høj bivirkningsgener" (8 %) end kontrolarmen (24 %) (95 % CI: -23 %, -10 %, p < 0,0001) vurderet ved funktionel vurdering af kræftbehandling GP5-respons 3 "Ganske lidt" eller 4 "Meget".

Ved en senere OS-analyse med en datalås den 11. marts 2024 blev der observeret 26 hændelser på tværs af de to arme, og HR var 0,275 (95 % CI: 0,124, 0,608). PFS HR for denne analyse var 0,202 (95 % CI: 0,128; 0,320), og ORR for selpercatinib var 82,4 % sammenlignet med 43,9 % for kontrolarmen.

LIBRETTO-001

Af de 324 patienter med RET-muteret MTC, som var indkluderet i LIBRETTO-001 studiet, var 143 behandlingsnaive med cabozantinib og vandetanib. Af disse var 116 behandlingsnaive til anden systemisk terapi, og 27 var tidligere behandlet med andre systemiske behandlinger. Blandt patienter som var behandlingsnaive for cabozantinib og vandetanib var medianalderen 57 år (interval 15 til 87 år). 2 patienter (1,4 %) var < 18 år gamle. 58,0 % af patienterne var mænd. 86,7 % af patienterne var kaukasiske, 5,6 % var asiatiske, 1,4 % var sorte. De fleste patienter (97,9 %) havde metastatisk sygdom ved indklusion. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (95,9 %) eller 2 (4,2 %). Den mest almindelige mutation var M918T (60 %) efterfulgt af extracellulære cysteinmutationer (23,8 %). Effekteresultater for cabozantinib og vandetanib behandlingnaiv RET-muteret MTC patienter er sammefattet i tabel 10.

Tabel 10 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons

	Patienter egnede pga. effekt IRC-vurdering
N	143
Objektiv respons (CR + PR)	
% (95 % CI)	82,5 (75,3, 88,4)
Komplet respons n (%)	34 (23,8)
Partiel respons n (%)	84 (58,7)
Varighed af respons (måneder)*	
Median, 95 % CI	NE (51,3, NE)
Rate (%) af patienter med varighed af respons	
≥ 12 måneder (95 % CI)	91,4 (84,6, 95,3)
≥ 24 måneder (95 % CI)	84,1 (75,9, 89,7)

NE = kan ikke beregnes

*Median varighed af opfølgning var 39,4 måneder (25., 75. percentil: 32,3, 45,4).

Data skæringsdato 13. januar 2023.

Tidligere behandlet RET-muteret medullær skjoldbruskkirtelkræft

Af de patienter med RET-muteret MTC og som var inkluderet i LIBRETTO-001, var 152 tidligere behandlet med cabozantinib og/eller vandetanib og blev betragtet egnet grundet effekt. Medianalderen var 58 år (interval 17 til 90 år); 1 patient (0,7 %) var < 18 år. 63,8 % af patienterne var mænd. 90,1 % af patienterne var hvide, mens 1,3 % var asiatiske, 1,3 % var sorte. ECOG *performance* status blev rapporteret som 0-1 (92,7 %) eller 2 (7,2 %). 98,0 % af patienterne havde metastatisk sygdom. Den mest almindelige mutation var M918T (65,1 %) efterfulgt af ekstracellulære cysteinmutationer (15,8 %). 100 % (n = 152) af patienterne havde tidligere fået systemisk behandling med median 2 tidligere systemiske behandlinger, og 27,6 % (n = 42) havde fået mindst 3 systemiske behandlinger. Effekteresultater for tidligere behandlet RET-muteret MTC er sammenfattet i tabel 11.

Tabel 11 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons

	Patienter egnede pga. effekt IRC-vurdering
N	152
Objektiv respons (CR + PR)	
% (95 % CI)	77,6 (70,2, 84,0)
Komplet respons n (%)	19 (12,5)
Partiel respons n (%)	99 (65,1)
Varighed af respons (måneder)*	
Median (95 % CI)	45,3 (33,6, NE)
Rate (%) af patienter med varighed af respons	
≥ 12 måneder (95 % CI)	83,0 (74,6, 88,8)
≥ 24 måneder (95 % CI)	66,4 (56,3, 74,7)

NE = kan ikke beregnes

*Median varighed af opfølgning var 38,3 måneder (25., 75. percentil: 23,0, 46,1).

Data skæringsdato 13. januar 2023.

Andre RET-fusionspositive solide tumorer

Effekten blev vurderet hos 52 patienter med RET-fusionspositive tumorer bortset fra NSCLC og skjoldbruskkirtelkræft med sygdomsprogression ved eller efter tidligere systemisk behandling, eller som ikke havde tilfredsstillende alternative behandlingsmuligheder. Medianalderen var 54 år (interval: 21 til 85), 51,9 % var kvinder, 67,3 % var hvide, 25,0 % var asiater og 5,8 % var sorte; ECOG *performance* status var 0-1 (92,3 %) eller 2 (7,7 %), og 96,2 % af patienterne havde metastatisk sygdom. 47 patienter (90,4 %) fik tidligere systemisk behandling med en median på 2 tidligere

systemiske behandlinger (interval: 0 til 9), og 28,8 % fik 3 eller flere tidligere systemiske behandlinger. Ingen patienter var tidligere blevet behandlet med en selektiv RET-hæmmer. De mest almindelige kræftformer var bugspytkirtel (25 %), tyktarm (25 %) og spytkirtel (7,7 %). De mest almindelige fusionspartnere var NCOA4 (34,6 %), CCDC6 (17,3 %) og KIF5B (11,5 %). Effekteresultater for *RET*-fusionspositive solide tumorer bortset fra NSCLC og skjoldbruskkirtelkræft er sammenfattet i tabel 12 og tabel 13.

Tabel 12 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons

	Patienter egnede pga. effekt IRC-vurdering
N	52
Objektiv respons (CR+PR)	
% (95 % CI)	44,2 (30,5, 58,7)
Komplet respons n (%)	3 (5,8)
Partiel respons n (%)	20 (38,5)
Varighed af respons (måneder)*	
Median (95 % CI)	37,19 (13,3, NE)
Rate (%) af patienter med varighed af respons	
≥ 6 måneder (95 % CI)	84,7 (59,5, 94,8)
≥ 12 måneder (95 % CI)	79 (53,1, 91,6)

*Medianvarighed af opfølgning var 28,55 måneder (25., 75. percentil: 11,2, 40,9).

NE = kan ikke beregnes

Data skæringsdato 13. januar 2023.

Tabel 13 LIBRETTO-001: Objektiv respons og varighed af respons per tumortype

Tumortype	Patienter (N = 52)	ORR (IRC vurdering)		DOR Interval (måneder)
		N (%)	95 % CI	
Bugspytkirtel	13	7 (53,8)	25,1, 80,8	2,50, 52,14
Kolorektal	13	4 (30,8)	9,1, 61,4	1,84+, 13,31
Spytkirtel	4	2 (50,0)	6,8, 93,2	5,72, 37,19
Kolangiokarcinom	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	14,82
Ukendt primær	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	9,23
Sarkom	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	31,44+
Bryst	2	PR, CR	NA	2,30+, 17,28
Xanthogranulom	2	NE, NE ^a	NA	NA
Karcinom i huden	2	NE, PR	NA	14,82+
Karcinoid	1	PR	NA	40,94+
Æggestok	1	PR	NA	28,55+
Lunge karcinosarkom	1	NE	NA	NA
Rektal neuroendokrin	1	NE	NA	NA
Tyndtarm	1	CR	NA	24,54
Neuroendokrin	1	PR	NA	3,54+
Småcellet lungekræft	1	SD	NA	NA

+ angiver løbende respons.

^a En xanthogranulompatient havde sygdom, der ikke kunne evalueres af IRC grundet, at huden var det eneste sygdomssted. Baseret på investigators vurdering havde denne patient en CR.

CI = konfidensinterval, CR = komplet respons, DOR = varighed af respons, NA = ikke relevant, NE = kan ikke beregnes, ORR = objektiv responsrate, PR = partiel respons, SD = stabil sygdom. Data skæringsdato 13. januar 2023.

Grundet sjældenheden af RET-fusionspositiv kræft blev patienterne undersøgt på tværs af flere tumortyper med et begrænset antal patienter med nogle tumortyper, hvilket forårsagede usikkerhed i ORR-estimatet per tumortype. ORR i den samlede population afspejler muligvis ikke den forventede respons hos en bestemt tumortype.

Pædiatrisk population

Per 13. januar 2023 er 10 patienter med RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft i alderen 12 til ≤ 21 år blevet behandlet i LIBRETTO 121, et igangværende fase 1/2-studie med pædiatriske patienter med en fremskreden solid tumor eller primær CNS tumor med en aktiverende RET-ændring. Af disse 10 patienter var 8 patienter under 18 år. Af de 10 patienter var 4 tidligere kun behandlet med radioaktivt jod, 2 havde tidligere fået systemisk behandling, der ikke omfattede radioaktivt jod, og 4 var ikke tidligere behandlet med systemisk behandling. For alle 10 patienter var den objektive responsrate 60,0 % (95 % CI: 26,2, 87,8) vurderet ved IRC. 3 patienter havde bekræftet komplet respons, mens 3 patienter havde bekræftet partiel respons.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med selpercatinib hos patienter i alderen 6 måneder og derunder i solide tumorer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk brug).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med selpercatinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i recidiverede/refraktære solide tumorer, herunder RET-fusionspositive solide tumorer, RET-mutant medullær skjoldbruskkirtelkræft og andre tumorer med RET-ændring/aktivering (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk brug).

Særlige vilkår

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for selpercatinib blev vurderet hos patienter med lokalt fremskredne eller metastatiske, solide tumorer, som fik 160 mg to gange dagligt, medmindre andet er anført. *Steady-state* AUC og C_{max} for selpercatinib steg dosis lineært til supra proportionalt over dosisintervallet på 20 mg én gang dagligt til 240 mg to gange dagligt.

Steady-state blev nået efter ca. 7 dage, og den mediane akkumuleringsratio efter administration af 160 mg to gange dagligt var 3,4-foldig. Middel-*steady-state* [variationskoefficient (CV%)] C_{max} for selpercatinib var 2.980 (53 %) ng/ml, og AUC_{0-24t} var 51.600 (58 %) ng*h/ml.

In vivo studier indikerer at selpercatinib er en mild hæmmer af P-gp.

In vitro-studier indikerer, at selpercatinib hverken hæmmer eller inducerer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 ved klinisk relevante koncentrationer.

In vitro-studier tyder på, at selpercatinib hæmmer MATE1 og BCRP, men ikke OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP og MATE2-K ved klinisk relevante koncentrationer.

Selpercatinib kan øge serumkreatinin ved reduktion af renal tubulær sekretion af kreatinin via hæmning af MATE1.

Selpercatinibs doseringsformer, hård kapsel og filmoverttrukket tablet, er bioækvivalente.

Absorption

Efter en oral dosis på 160 mg blev Retsevmo hurtigt absorberet med $T_{\max}$ på ca. 12. timer. Den geometriske middelværdi for absolut oral biotilgængelighed var 73,2 % (interval: 60,2 - 81,5 %).

Virkning af indtagelse af mad

Sammenlignet med AUC og $C_{\max}$ for selpercatinib i fastende tilstand steg AUC for selpercatinib med 9 %, og $C_{\max}$ faldt med 14 % efter oral administration af en enkelt dosis på 160 mg hos raske frivillige indtaget med et måltid med højt fedtindhold. Disse ændringer blev ikke vurderet at være af klinisk relevans. Derfor kan selpercatinib tages sammen med eller uden mad.

Fordeling

Middelværdien (CV %) for selpercatinibs fordelingsvolumen (V_{ss}/F), anslået ved en populationsfarmakokinetisk analyse, er 203,1 (69 %) L efter oral administration af selpercatinib hos voksne patienter. Selpercatinib er 96 % bundet til humane plasmaproteiner *in vitro*, og bindingen er uafhængig af koncentration. Blod-til-plasma-koncentrationsforholdet er 0,7.

Biotransformation

Selpercatinib metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4. Efter oral administration af en enkelt [^{14}C] radiomærket 160 mg dosis selpercatinib hos raske forsøgspersoner udgjorde uforandret selpercatinib 86 % af de målte radioaktive komponenter i plasma.

Elimination

Middelværdien (CV %) for clearance (CL/F) af selpercatinib er 5,5 (45 %) l/t, og halveringstiden er 26,5 timer efter oral administration af selpercatinib hos voksne patienter. Efter oral administration af en enkelt [^{14}C] radiomærket 160 mg dosis selpercatinib hos raske forsøgspersoner blev 69 % (14 % uforandret) af den administrerede radioaktivitet genfundet i fæces, og 24 % (11,5 % uforandret) blev genfundet i urin.

Særlige populationer

Alder, køn og legemsvægt

Alder (interval: 12-92 år) eller køn havde ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på farmakokinetikken for Retsevmo. Patienter med en legemsvægt < 50 kg bør påbegynde behandling med Retsevmo ved en dosis på 120 mg to gange dagligt, mens patienter $\geq$ 50 kg bør påbegynde behandling med Retsevmo ved en dosis på 160 mg to gange dagligt.

Nedsat leverfunktion

$AUC_{0-\infty}$ for selpercatinib steg med 7 % hos forsøgspersoner med mild, 32 % hos studiepersoner med moderat *Child-Pugh*-klassificering. Eksponering for selpercatinib (AUC) hos forsøgspersoner med mild og moderat leverfunktionsnedsættelse (*Child-Pugh*-klasse A og B) er således sammenlignelig med eksponeringen hos raske forsøgspersoner ved administration af en dosis på 160 mg.

$AUC_{0-\infty}$ for selpercatinib steg med 77 % hos personer med svær leverfunktionsnedsættelse (*Child-Pugh*-klasse C). Der foreligger kun begrænsede data om sikkerheden ved selpercatinib hos patienter med svær leverfunktionsnedsættelse. Derfor anbefales dosisændring hos patienter med svær leverfunktionsnedsættelse (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

I et klinisk farmakologistudie med en enkeltdosis selpercatinib på 160 mg forblev eksponering (AUC) uændret hos forsøgspersoner med mild, moderat eller svær nyrefunktionsnedsættelse. Patienter med nyresygdom i slutstadiet (eGFR < 15 ml/min) og dialyse er ikke blevet undersøgt.

Pædiatrisk population

På baggrund af begrænsede farmakokinetiske data var $C_{\max}$ og AUC de samme hos unge patienter i alderen 12-18 år og hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev udført repeat-dose studier hos juvenile og unge/voksne rotter og unge/voksne minigrise for at beskrive toksiciteten. Målorganer for toksicitet, der er fælles for rotter og minigrise, omfattede det hæmatopoietiske system, lymfoide væv, tungen, bugspytkirtlen, fordøjelseskanalen, epifysens vækstske og hannernes reproduktive væv. Generelt var toksiciteten i disse organer reversibele bortset fra testikeltoksicitet hos unge/voksne og juvenile dyr, og ændringerne i epifyseskiverne hos juvenile rotter. Reversibel toksicitet blev kun observeret i æggestokke i minigrise; Gastrointestinal toksicitet medførte morbiditet ved høj doseeksponering i minigrise, hvor doseeksponeringen generelt var lavere end eksponering fastsat hos mennesker ved den anbefalede dosis. I et studie med minigrise udviste hunner en let, reversibel stigning i QTc-forlængelse på ca. 12 % sammenlignet med kontroller og 7 % sammenlignet med værdier inden dosering. Målorganer for toksicitet, der alene blev observeret hos rotter, var fortænder, lever, vagina, lunger, brunnersk kirtel og mineralisering i flere væv forbundet med hyperfosfatæmi. Disse toksiciteter, der kun forekom i disse organer hos rotter, var reversibel.

Juvenil toksicitet

Selpercatinib eksponering på ca. 0,5 - 2 gange eksponeringen hos voksne mennesker, forårsagede dødelighed hos rotter yngre end 21 dage. Sammenlignelig eksponering blev tolereret hos rotter i alderen 21 dage og ældre.

Juvenile og unge/voksne rotter samt unge minigrise med åbne vækstplader administreret med selpercatinib udviste mikroskopiske ændringer af hypertrofi, hyperplasi og dysplasi af vækstpladebrusk (fysisk). Hos juvenile rotter var dysplasien ved vækstpladerne irreversibel og forbundet med nedsat lårbenslængde og reduktioner i knoglemineraltæthed. Skeletforandringer blev observeret ved eksponeringsniveauer svarende til dem der ses hos voksne patienter, der tog den anbefalede dosis på 160 mg BID.

Juvenile hanrotter, der fik selpercatinib og fik lov til at nå den reproduktive alder efter ophør af administrationen, udviste nedsat reproduktionsevne når de blev parret med ubehandlede hunrotter. Nedsat fertilitets- og kopulationsindeks, øgede tab før og efter implantation og et fald i antallet af levedygtige embryoner blev observeret ved en eksponering på ca. 3,4 gange den effektive eksponering hos voksne.

Genotoksicitet

Selpercatinib er ikke genotoksisk ved terapeutiske doser. I en *in vivo*-mikronukleusanalyse af rotter var selpercatinib positiv ved koncentrationer > 7 gange $C_{\max}$ ved den humane dosis på 160 mg to gange dagligt. I en *in vitro*-mikronukleusanalyse af humane perifere blodlymfocytter blev der observeret en tvetydig respons ved en koncentration ca. 485 gange $C_{\max}$ ved den humane dosis.

Mutagenese

Selpercatinib medførte ikke mutationer i en bakteriel mutagenicitetsanalyse.

Karcinogenese

Der er ikke udført længerevarende studier for at vurdere det karcinogene potentiale af selpercatinib.

Embryotoksicitet / Teratogenicitet

Ud fra data fra dyrereproduktionsstudier og dets virkningsmekanisme kan selpercatinib forårsage fosterskade ved administration til gravide kvinder. Administration af selpercatinib til gravide rotter under organogenese ved maternelle eksponeringer, der omtrent svarede til dem, der blev observeret ved den anbefalede humane dosis på 160 mg to gange dagligt, medførte embryoletalitet og misdannelser.

Reproduktionstoksicitet

Resultater fra studier med rotter og minigrise tyder på, at selpercatinib kan nedsætte fertiliteten hos hanner og hunner.

I et fertilitetsstudie med hanrotter blev der observeret dosisafhængig kimcelledepletering og retention af spermatider ved subkliniske AUC-baserede eksponeringsniveauer (0,2 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede humane dosis). Disse virkninger var forbundet med nedsat organvægt, nedsat sædmotilitet og en stigning i antallet af unormale sædceller ved AUC-baserede eksponeringsniveauer ca. to gange den kliniske eksponering ved den anbefalede humane dosis. Mikroskopifund i fertilitetsstudier med hanrotter var konsistente med virkningerne i repeat-dose studier hos rotter og minigrise, hvor dosisafhængig, ikke-reversibel testikulær degeneration var forbundet med nedsat luminal sæd i epididymis ved subkliniske AUC-baserede eksponeringsniveauer (0,1 - 0,4 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede humane dosis).

I et fertilitets- og tidligt embryo-studie med hunrotter blev der observeret et fald i antallet af estruscykli samt embryoletalitet ved AUC-baserede eksponeringsniveauer, der omtrent svarede til den kliniske eksponering ved den anbefalede humane dosis. I repeat-dose studier hos rotter blev der observeret reversibel vaginal mucification med individuel cellekornificering og ændrede estruscykli ved kliniske relevante AUC-baserede eksponeringsniveauer. I minigrise blev der observeret formindsket corpus luteum og/eller corpus luteum-cyster ved subkliniske AUC-baserede eksponeringsniveauer (0,07 - 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede humane dosis).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Mannitol
Croscarmellosenatrium
Hydroxypropylcellulose
Natriumstearylfumarat

Filmovertæk

Retsevmo 40 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talcum
Jernoxid, sort (E 172)

Retsevmo 80 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talcum
Jernoxid, rød (E 172)
Jernoxid, sort (E 172)

Retsevmo 120 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talcum
Jernoxid, sort (E 172)
Jernoxid, rød (E 172)

Retsevmo 160 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talcum
Jernoxid, rød (E 172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Koldformede aluminiumsfolie (CFAF)-blister forseglet med et aluminiumsfolielåg. Hver pakke indeholder 30, 56 eller 60 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1527/012
EU/1/20/1527/013
EU/1/20/1527/014
EU/1/20/1527/015
EU/1/20/1527/016
EU/1/20/1527/017
EU/1/20/1527/018
EU/1/20/1527/019
EU/1/20/1527/020
EU/1/20/1527/021
EU/1/20/1527/022
EU/1/20/1527/023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. februar 2021
Dato for seneste fornyelse: 13. januar 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside på <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E . SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER
UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14a, stk. 4, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at bekræfte effekten af og sikkerheden ved selpercatinib til behandling af patienter med RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsende de endelige data fra studiet LIBRETTO-121.	30. juni 2025
For yderligere at bekræfte effekten af og sikkerheden ved selpercatinib til behandlingen af patienter med systemisk behandlingsnaiv RET-fusionspositiv skjoldbruskkirtelkræft skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsende de endelige data fra kohorte 2 i det pivotale studie LIBRETTO-001.	31. december 2025
For yderligere at bekræfte effekten af og sikkerheden ved selpercatinib til behandling af patienter med RET-fusionpositive solide tumorer bortset fra NSCLC og skjoldbruskkirtelkræft, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsende de endelige data for patienter med RET-fusionspositive solide tumorer bortset fra NSCLC og skjoldbruskkirtelkræft, der indgår i det pivotale studie LIBRETTO-001.	31. december 2025

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PLASTIKBEHOLDER - KARTONER TIL 40 MG HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Retsevmo 40 mg hårde kapsler
selpercatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hård kapsel indeholder 40 mg selpercatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaf ubrugt indhold i henhold til reglerne.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1527/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Retsevmu 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**PLASTIKBEHOLDER - ETIKET TIL 40 MG HÅRDE KAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 40 mg hårde kapsler
selpercatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hård kapsel indeholder 40 mg selpercatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke anvendes, hvis den indvendige forsegling er brudt.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaf ubrugt indhold i henhold til reglerne.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Lilly-logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1527/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**BLISTERPAKKE - KARTONER TIL 40 MG HÅRDE KAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 40 mg hårde kapsler
selpercatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hård kapsel indeholder 40 mg selpercatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 hårde kapsler
42 hårde kapsler
56 hårde kapsler
168 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaf ubrugt indhold i henhold til reglerne.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1527/004 (14 hårde kapsler)
EU/1/20/1527/005 (42 hårde kapsler)
EU/1/20/1527/006 (56 hårde kapsler)
EU/1/20/1527/007 (168 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Retsevmu 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERPAKKE - BLISTERKORT TIL 40 MG HÅRDE KAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 40 mg hårde kapsler
selpercatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANDET

morgen

aften

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

**BLISTERPAKKE – BLISTER DER SKAL BRUGES INDEN I BLISTERKORTET TIL 40 MG
HÅRDE KAPSLER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Retsevmo 40 mg
selpercatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**PLASTIKBEHOLDER - KARTONER TIL 80 MG HÅRDE KAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 80 mg hårde kapsler
selpercatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hård kapsel indeholder 80 mg selpercatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 hårde kapsler
120 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaf ubrugt indhold i henhold til reglerne.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1527/002 (60 hårde kapsler)
EU/1/20/1527/003 (120 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Retsevmu 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**PLASTIKBEHOLDER - ETIKET TIL 80 MG HÅRDE KAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 80 mg hårde kapsler
selpercatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hård kapsel indeholder 80 mg selpercatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 hårde kapsler
120 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke anvendes, hvis den indvendige forsegling er brudt.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaf ubrugt indhold i henhold til reglerne.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Lilly-logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1527/002 (60 hårde kapsler)
EU/1/20/1527/003 (120 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**BLISTERPAKKE - KARTONER TIL 80 MG HÅRDE KAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 80 mg hårde kapsler
selpercatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hård kapsel indeholder 80 mg selpercatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 hårde kapsler
28 hårde kapsler
56 hårde kapsler
112 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaf ubrugt indhold i henhold til reglerne.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1527/008 (14 hårde kapsler)
EU/1/20/1527/009 (28 hårde kapsler)
EU/1/20/1527/010 (56 hårde kapsler)
EU/1/20/1527/011 (112 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Retsevmo 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERPAKKE – BLISTERKORT TIL 80 MG HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Retsevmo 80 mg hårde kapsler
selpercatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANDET

morgen

aften

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

**BLISTERPAKKE – BLISTER DER SKAL BRUGES INDEN I BLISTERKORTET TIL 80 MG
HÅRDE KAPSLER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Retsevmo 80 mg
selpercatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONER TIL 40 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 40 mg filmovertrukne tabletter
selpercatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg selpercatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaf ubrugt indhold i henhold til reglerne.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1527/012 (30 filmovertrukne tabletter)

EU/1/20/1527/013 (56 filmovertrukne tabletter)

EU/1/20/1527/014 (60 filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Retsevmo 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER TIL 40 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 40 mg tabletter
selpercatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONER TIL 80 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 80 mg filmovertrukne tabletter
selpercatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukket tablet indeholder 80 mg selpercatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaf ubrugt indhold i henhold til reglerne.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1527/015 (30 filmovertrukne tabletter)

EU/1/20/1527/016 (56 filmovertrukne tabletter)

EU/1/20/1527/017 (60 filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Retsevmo 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER TIL 80 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 80 mg tabletter
selpercatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONER TIL 120 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 120 mg filmovertrukne tabletter
selpercatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukket tablet indeholder 120 mg selpercatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaf ubrugt indhold i henhold til reglerne.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1527/018 (30 filmovertukne tabletter)

EU/1/20/1527/019 (56 filmovertukne tabletter)

EU/1/20/1527/020 (60 filmovertukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Retsevmo 120 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER TIL 120 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 120 mg tabletter
selpercatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONER TIL 160 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 160 mg filmovertrukne tabletter
selpercatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukket tablet indeholder 160 mg selpercatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaf ubrugt indhold i henhold til reglerne.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1527/021 (30 filmovertukne tabletter)

EU/1/20/1527/022 (56 filmovertukne tabletter)

EU/1/20/1527/023 (60 filmovertukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Retsevmu 160 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER TIL 160 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Retsevmo 160 mg tabletter
selpercatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Retsevmo 40 mg hårde kapsler

Retsevmo 80 mg hårde kapsler

selpercatinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.
- Denne indlægsseddel er skrevet til den person, der tager lægemidlet. Hvis du giver lægemidlet til dit barn, skal du erstatte "du" med "dit barn" i hele indlægssedlen.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Retsevmo
3. Sådan skal du tage Retsevmo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Retsevmo er et lægemiddel mod kræft, der indeholder det aktive stof selpercatinib.

Det bruges til at behandle følgende kræftformer, der er forårsaget af visse unormale forandringer i RET-genet, og som har spredt sig og/eller ikke kan fjernes kirurgisk:

- En type lungekræft kaldet ikke-småcellet lungekræft hos voksne, som ikke tidligere er blevet behandlet med et RET-hæmmer medikament.
- Skjoldbruskkirtelkræft (samtlige typer) hos voksne og unge på 12 år og ældre når radioaktiv jodbehandling, hvis relevant, ikke har kunnet kontrollere din kræft.
- En sjælden type skjoldbruskkirtelkræft kaldet medullær skjoldbruskkirtelkræft hos voksne og unge på 12 år og ældre.
- Solide tumorer (kræft) i andre dele af kroppen hos voksne, hvis tidligere behandlinger ikke har kunnet kontrollere kræften.

Din læge vil udføre en test for at kontrollere, om din kræft har en ændring i RET-genet for at sikre, at Retsevmo er egnet til dig.

Virkning

Hos patienter, hvis kræftsygdom har et ændret RET-gen, får ændringen i genet kroppen til at producere et unormalt RET-protein, hvilket kan medføre ukontrolleret cellevækst og kræft. Retsevmo blokerer virkningen af det unormale RET-protein og kan således sinke eller stoppe væksten af kræftsvulsten, og kan bidrage til at mindske kræftsvulsten.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan Retsevmo virker, eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret til dig, skal du spørge din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Retsevmo

Tag ikke Retsevmo

- hvis du er allergisk over for selpercatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Retsevmo:

- Hvis du har lungeproblemer eller vejrtrækningsproblemer, andre end lungekræft.
- Hvis du har forhøjet blodtryk
- Hvis du efter et elektrokardiogram (EKG) har fået at vide, at du har en abnormitet i dit hjertes aktivitet kaldet forlænget QT-interval.
- Hvis du har problemer med din skjoldbruskkirtel eller niveauer af thyreoideahormon.
- Retsevmo kan påvirke fertiliteten hos kvinder og mænd, som kan påvirke din evne til at få børn. Tal med lægen, hvis dette bekymrer dig.
- Hvis du for nylig har oplevet væsentlig blødning.

Retsevmo kan forårsage overfølsomhedsreaktioner som f.eks. feber, udslæt og smerter. Tal med lægen, hvis du oplever en eller flere af disse reaktioner. Efter at have undersøgt dine symptomer kan lægen bede dig om at tage kortikosteroider indtil bedring af symptomerne.

En hurtig nedbrydning af kræftceller (tumor lysis syndrom, TLS) kan forekomme, når du tager Retsevmo. Dette kan forårsage uregelmæssig hjerterytme, nyresvigt eller unormale blodprøveresultater. Tal med lægen hvis du tidligere har haft nyreproblemer eller lavt blodtryk, da dette kan øge risikoen forbundet med TLS.

Retsevmo kan forårsage uregelmæssig vækst eller skade af hofteleddet hos pædiatriske patienter (< 18 år). Tal med lægen, hvis du oplever smerter i hoften eller knæ eller har en uforklarlig halten.

Se afsnit 4 "Bivirkninger", og kontakt lægen, hvis du får nogen symptomer.

Kontrol hos lægen før og under behandling

- Retsevmo kan forårsage alvorlig, livstruende eller dødelig betændelse i lungerne. Din læge vil overvåge dig før og under behandling med Retsevmo for symptomer. Fortæl din læge med det samme, hvis du bemærker symptomer på lungeproblemer, herunder åndenød, hoste og forhøjet temperatur.
- Retsevmo kan påvirke dit blodtryk. Du vil få målt dit blodtryk inden og under behandlingen med Retsevmo.
- Retsevmo kan påvirke din leverfunktion. Fortæl straks lægen, hvis du udvikler symptomer på leverproblemer, herunder gulsot (gulfarvning af huden og øjnene), tab af appetit, kvalme eller opkastning eller smerter i øverste højre side af maven.
- Retsevmo kan medføre unormale EKG'er. Du vil få taget et EKG inden og under behandlingen med Retsevmo. Fortæl lægen, hvis du besvimer, da det kan være et symptom på unormalt EKG.
- Retsevmo kan påvirke, hvordan din skjoldbruskkirtel virker. Din læge vil overvåge din skjoldbruskkirtelfunktion før og under behandling med Retsevmo.
- Du vil få taget regelmæssige blodprøver inden og under behandlingen med Retsevmo for at kontrollere din leverfunktion og elektrolytter (såsom natrium, kalium, magnesium og calcium) i blodet.
- Hvis du er under 18 år, kan din læge overvåge din vækst under behandling. Fortæl lægen, hvis du har hofte-, knæ- eller andre bensmerter.

Børn og unge

Retsevmo er ikke beregnet til patienter under 18 år ved lungekræft.

Indikationen på skjoldbruskkirtelkræft (herunder medullær skjoldbruskkirtelkræft) omfatter ikke børn under 12 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Retsevmo

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Det er særligt vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nedenstående:

- Lægemidler, der kan øge indholdet af Retsevmo i blodet:
 - o Clarithromycin (anvendes til behandling af bakterieinfektioner)
 - o Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner)
 - o Atazanavir, ritonavir, cobicistat (anvendes til behandling af hiv-infektioner/AIDS)
- Lægemidler, der kan nedsætte virkningen af Retsevmo:
 - o Carbamazepin (anvendes til behandling af epilepsi, nervesmerter, bipolar lidelse)
 - o Rifampicin (anvendes til behandling af tuberkulose (TB) og nogle andre infektioner)
 - o Perikon (et naturlægemiddel, der anvendes til behandling af mild depression og angst)
 - o Omeprazol, lansoprazol, eller andre protonpumpehæmmere, der bruges til behandling af halsbrand, mavesår og syrerefluks. Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du tage Retsevmo sammen med et helt måltid
 - o Ranitidin, famotidine eller andre H2 blokkere, der bruges til at behandle mavesår og syrerefluks. Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du tage dem 2 timer efter Retsevmo
- Lægemidler hvor indholdet i blodet kan øges af Retsevmo:
 - o Repaglinid (bruges til behandling af type 2 diabetes og kontrol med blodsukker)
 - o Dasabuvir (bruges til at behandle hepatitis C)
 - o Selexipag (bruges til behandling af pulmonal arteriel hypertension)
 - o Digoxin (bruges til at behandle hjertesygdomme)
 - o Lovastatin og simvastatin (bruges til at behandle højt kolesterol)
 - o Dabigatran (bruges til at forhindre samt behandle blodpropper)
- Medicin, der kan være mindre effektiv, når det tages sammen med Retsevmo:
 - o Levothyroxin (bruges til at behandle hypothyroidisme)

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke tage Retsevmo under graviditet, da virkningen af Retsevmo på et ufødt barn ikke kendes.

Amning

Du må ikke amme under behandlingen med Retsevmo, da Retsevmo muligvis kan skade et barn, der ammes. Det vides ikke, om Retsevmo går over i modermælken. Du må ikke amme i mindst én uge efter din sidste dosis Retsevmo.

Prævention

Det anbefales, at kvinder undgår at blive gravide, og at mænd ikke bliver far til et barn under behandlingen med Retsevmo, da dette lægemiddel kan skade barnet. Hvis der er en risiko for, at den person, der tager dette lægemiddel, kan blive gravid eller kan blive far til et barn, skal personen bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst én uge efter sidste dosis Retsevmo.

Frugtbarhed

Retsevmo kan påvirke din evne til at få børn. Tal med lægen for at søge råd omkring bevarelse af fertiliteten inden behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du skal udvise særlig forsigtighed, når du fører motorkøretøj og betjener maskiner, da du kan føle dig træt eller svimmel, mens du tager Retsevmo.

3. Sådan skal du tage Retsevmo

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

Din læge vil ordinere den rigtige dosis til dig. Den maksimale anbefalede dosis er som følger:

- Mindre end 50 kg kropsvægt: 120 mg to gange dagligt.
- 50 kg kropsvægt eller derover: 160 mg to gange dagligt.

Retsevmo skal tages to gange dagligt på omtrent samme tidspunkt hver dag, helst om morgenen og aftenen.

Hvis du får visse bivirkninger under behandlingen med Retsevmo, vil lægen eventuelt nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen midlertidigt eller permanent.

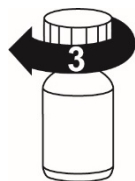
Du kan tage kapslerne enten med eller uden mad. Slug kapslerne hele med et glas vand. Du må ikke tygge, knuse eller dele kapslerne, før du synker dem.

Retsevmo kan fås i blisterpakker og i beholdere. Beholderen er beskyttet af et plastikskruelåg:

For at åbne beholderen skal du trykke plastikskruelåget ned og samtidig dreje det mod uret som vist på billedet.



Drej låget med uret, indtil det slutter helt tæt, for at lukke beholderen.



Hvis du har taget for meget Retsevmo

Kontakt lægen eller hospitalet for at få rådgivning, hvis du har taget for mange kapsler, eller hvis en anden har taget dit lægemiddel. Lægebehandling kan være nødvendig.

Hvis du har glemt at tage Retsevmo

Hvis du kaster op, efter du har taget en dosis, eller hvis du glemmer en dosis, skal du tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte eller opkastede dosis.

Hvis du holder op med at tage Retsevmo

Hold ikke op med at tage Retsevmo, medmindre lægen har bedt dig om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt lægen omgående, hvis du oplever noget af nedenstående:

- Lungeproblemer eller vejrtrækningsproblemer, andre end lungekræft såsom åndenød, hoste og forhøjet temperatur (som kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- Leverproblemer (som kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer og kan være forbundet med unormale værdier i leverblodprøver som f.eks. forhøjede leverenzym), herunder gulfarvning af huden og øjnene (gulsot), mørk urin, tab af appetit, kvalme eller opkastning eller smerter i den øverste højre del af maven.
- Allergisk reaktion typisk vist ved feber og muskel- og ledsmerter efterfulgt af udslæt (som kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- Forhøjet blodtryk (som kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).
- Blødning med symptomer som f.eks. ophostning af blod

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Lavt calciumindhold i blodet
- Nedsat antal hvide blodlegemer (f.eks. lymfocytter, neutrofiler osv.)
- Lavt albuminindhold i blodet
- Væskeophobning, der kan medføre hævelse af hænder eller ankler (ødem)
- Diarré
- Forhøjede koncentrationer i blodet af kreatinin i test, som kan være tegn på nedsat nyrefunktion (nyresygdomme)
- Træthed
- Mundtørhed
- Lavt natriumindhold i blodet
- Nedsat antal blodplader, hvilket kan medføre blødning og blodudtrædning
- Udslæt
- Mavesmerter
- Forstoppelse
- Lave niveauer af hæmoglobin, som kan forårsage anæmi
- Lavt magnesiumindhold i blodet
- Kvalme (føler sig syg)
- Hovedpine
- Opkastning
- Blødningssymptomer
- Impotens
- Nedsat appetit
- Unormalt EKG
- Lavt kaliumindhold i blodet
- Svimmelhed
- Urinvejsinfektion
- Feber eller høj temperatur
- Betændelse i mundens slimhinde
- Nedsat skjoldbruskkirtelaktivitet

Almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 100 personer)

- Lymfevæske kan ophobes i slimhinden i dine lunger eller i mavehulen, hvilket kan forårsage vejrtrækningsproblemer eller forstørrelse af maven
- Uregelmæssig vækst eller skade af hofteledet, som forårsager smerte eller halten hos patienter < 18 år

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderetiketten eller blisterkort og karton efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at den indvendige forsegling er brudt eller ved synlige tegn på nedbrydning.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Retsevmo indeholder:

Aktivt stof: selpercatinib. Hver hård kapsel indeholder 40 eller 80 mg selpercatinib.

Øvrige indholdsstoffer:

- Kapselindhold: kolloid vandfri silica, mikrokrySTALLinsk cellulose
- Kapselskal 40 mg: gelatine, titandioxid (E171) og jernoxid (E172).
- Kapselskal 80 mg: gelatine, titandioxid (E171) og brilliant blue FCF (E133).
- Sort blæk: shellac, ethanol (96 %), isopropylalkohol, butanol, propylenglycol, rensat vand, ammoniakopløsning (koncentreret), kaliumhydroxid, sort jernoxid

Udseende og pakningsstørrelser

Retsevmo 40 mg leveres som grå, uigennemsigtige, hårde gelatinekapsler med sort påskrift "Lilly", "3977" og "40 mg".

Retsevmo 80 mg leveres som blå, uigennemsigtige, hårde gelatinekapsler med sort påskrift "Lilly", "2980" og "80 mg".

Retsevmo fås i en hvid, uigennemsigtig beholder med et plastikskruelåg, indeholdende 60 hårde kapsler á 40 mg og enten 60 eller 120 hårde kapsler á 80 mg. Hver karton indeholder én beholder. Retsevmo fås i blisterpakker af 14, 42, 56 eller 168 hårde kapsler af 40 mg og 14, 28, 56 eller 112 hårde kapsler af 80 mg.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holland.

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Denne indlægsseddel blev senest ændret i

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Retsevmo 40 mg filmoovertrukne tabletter
Retsevmo 80 mg filmoovertrukne tabletter
Retsevmo 120 mg filmoovertrukne tabletter
Retsevmo 160 mg filmoovertrukne tabletter
selpercatinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.
- Denne indlægsseddel er skrevet til den person, der tager lægemidlet. Hvis du giver lægemidlet til dit barn, skal du erstatte "du" med "dit barn" i hele indlægssedlen.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Retsevmo
3. Sådan skal du tage Retsevmo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Retsevmo er et lægemiddel mod kræft, der indeholder det aktive stof selpercatinib.

Det bruges til at behandle følgende kræftformer, der er forårsaget af visse unormale forandringer i RET-genet, og som har spredt sig og/eller ikke kan fjernes kirurgisk:

- En type lungekræft kaldet ikke-småcellet lungekræft hos voksne, som ikke tidligere er blevet behandlet med et RET-hæmmer medikament.
- Skjoldbruskkirtelkræft (samtlige typer) hos voksne og unge på 12 år og ældre når radioaktiv jodbehandling, hvis relevant, ikke har kunnet kontrollere din kræft.
- En sjælden type skjoldbruskkirtelkræft kaldet medullær skjoldbruskkirtelkræft hos voksne og unge på 12 år og ældre.
- Solide tumorer (kræft) i andre dele af kroppen hos voksne, hvis tidligere behandlinger ikke har kunnet kontrollere kræften.

Din læge vil udføre en test for at kontrollere, om din kræft har en ændring i RET-genet for at sikre, at Retsevmo er egnet til dig.

Virkning

Hos patienter, hvis kræftsygdom har et ændret RET-gen, får ændringen i genet kroppen til at producere et unormalt RET-protein, hvilket kan medføre ukontrolleret cellevækst og kræft. Retsevmo

blokerer virkningen af det unormale RET-protein og kan således sinke eller stoppe væksten af kræftsvulsten, og kan bidrage til at mindske kræftsvulsten.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan Retsevmo virker, eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret til dig, skal du spørge din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Retsevmo

Tag ikke Retsevmo

- hvis du er allergisk over for selpercatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Retsevmo:

- Hvis du har lungeproblemer eller vejrtrækningsproblemer, andre end lungekræft.
- Hvis du har forhøjet blodtryk
- Hvis du efter et elektrokardiogram (EKG) har fået at vide, at du har en abnormitet i dit hjertes aktivitet kaldet forlænget QT-interval.
- Hvis du har problemer med din skjoldbruskkirtel eller niveauer af thyreoideahormon.
- Retsevmo kan påvirke fertiliteten hos kvinder og mænd, som kan påvirke din evne til at få børn. Tal med lægen, hvis dette bekymrer dig.
- Hvis du for nylig har oplevet væsentlig blødning.

Retsevmo kan forårsage overfølsomhedsreaktioner som f.eks. feber, udslæt og smerter. Tal med lægen, hvis du oplever en eller flere af disse reaktioner. Efter at have undersøgt dine symptomer kan lægen bede dig om at tage kortikosteroider indtil bedring af symptomerne.

En hurtig nedbrydning af kræftceller (tumor lysis syndrom, TLS) kan forekomme, når du tager Retsevmo. Dette kan forårsage uregelmæssig hjerterytme, nyresvigt eller unormale blodprøveresultater. Tal med lægen hvis du tidligere har haft nyreproblemer eller lavt blodtryk, da dette kan øge risikoen forbundet med TLS.

Retsevmo kan forårsage uregelmæssig vækst eller skade af hofteleddet hos pædiatriske patienter (< 18 år). Tal med lægen, hvis du oplever smerter i hoften eller knæ eller har en uforklarlig halten.

Se afsnit 4 "Bivirkninger", og kontakt lægen, hvis du får nogen symptomer.

Kontrol hos lægen før og under behandling

- Retsevmo kan forårsage alvorlig, livstruende eller dødelig betændelse i lungerne. Din læge vil overvåge dig før og under behandling med Retsevmo for symptomer. Fortæl din læge med det samme, hvis du bemærker symptomer på lungeproblemer, herunder åndenød, hoste og forhøjet temperatur.
- Retsevmo kan påvirke dit blodtryk. Du vil få målt dit blodtryk inden og under behandlingen med Retsevmo.
- Retsevmo kan påvirke din leverfunktion. Fortæl straks lægen, hvis du udvikler symptomer på leverproblemer, herunder gulsot (gulfarvning af huden og øjnene), tab af appetit, kvalme eller opkastning eller smerter i øverste højre side af maven.
- Retsevmo kan medføre unormale EKG'er. Du vil få taget et EKG inden og under behandlingen med Retsevmo. Fortæl lægen, hvis du besvimer, da det kan være et symptom på unormalt EKG.
- Retsevmo kan påvirke, hvordan din skjoldbruskkirtel virker. Din læge vil overvåge din skjoldbruskkirtelfunktion før og under behandling med Retsevmo.
- Du vil få taget regelmæssige blodprøver inden og under behandlingen med Retsevmo for at kontrollere din leverfunktion og elektrolytter (såsom natrium, kalium, magnesium og calcium) i blodet.
- Hvis du er under 18 år, kan din læge overvåge din vækst under behandling. Fortæl lægen, hvis du har hofte-, knæ- eller andre bensmerter.

Børn og unge

Retsevmo er ikke beregnet til patienter under 18 år ved lungekræft.

Indikationen på skjoldbruskkirtelkræft (herunder medullær skjoldbruskkirtelkræft) omfatter ikke børn under 12 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Retsevmo

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Det er særligt vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nedenstående:

- Lægemidler, der kan øge indholdet af Retsevmo i blodet:
 - Clarithromycin (anvendes til behandling af bakterieinfektioner)
 - Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner)
 - Atazanavir, ritonavir, cobicistat (anvendes til behandling af hiv-infektioner/AIDS)
- Lægemidler, der kan nedsætte virkningen af Retsevmo:
 - Carbamazepin (anvendes til behandling af epilepsi, nervesmerter, bipolar lidelse)
 - Rifampicin (anvendes til behandling af tuberkulose (TB) og nogle andre infektioner)
 - Perikon (et naturlægemiddel, der anvendes til behandling af mild depression og angst)
 - Omeprazol, lansoprazol, eller andre protonpumpehæmmere, der bruges til behandling af halsbrand, mavesår og syrerefluks. Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du tage Retsevmo sammen med et helt måltid
 - Ranitidin, famotidine eller andre H2 blokkere, der bruges til at behandle mavesår og syrerefluks. Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du tage dem 2 timer efter Retsevmo
- Lægemidler hvor indholdet i blodet kan øges af Retsevmo:
 - Repaglinid (bruges til behandling af type 2 diabetes og kontrol med blodsukker)
 - Dasabuvir (bruges til at behandle hepatitis C)
 - Selexipag (bruges til behandling af pulmonal arteriel hypertension)
 - Digoxin (bruges til at behandle hjertesygdomme)
 - Lovastatin og simvastatin (bruges til at behandle højt kolesterol)
 - Dabigatran (bruges til at forhindre samt behandle blodpropper)
- Medicin, der kan være mindre effektiv, når det tages sammen med Retsevmo:
 - Levothyroxin (bruges til at behandle hypothyroidisme)

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke tage Retsevmo under graviditet, da virkningen af Retsevmo på et ufødt barn ikke kendes.

Amning

Du må ikke amme under behandlingen med Retsevmo, da Retsevmo muligvis kan skade et barn, der ammes. Det vides ikke, om Retsevmo går over i modermælken. Du må ikke amme i mindst én uge efter din sidste dosis Retsevmo.

Prævention

Det anbefales, at kvinder undgår at blive gravide, og at mænd ikke bliver far til et barn under behandlingen med Retsevmo, da dette lægemiddel kan skade barnet. Hvis der er en risiko for, at den person, der tager dette lægemiddel, kan blive gravid eller kan blive far til et barn, skal personen bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst én uge efter sidste dosis Retsevmo.

Frugtbarhed

Retsevmo kan påvirke din evne til at få børn. Tal med lægen for at søge råd omkring bevarelse af fertiliteten inden behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du skal udvise særlig forsigtighed, når du fører motorkøretøj og betjener maskiner, da du kan føle dig træt eller svimmel, mens du tager Retsevmo.

Retsevmo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Retsevmo

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

Din læge vil ordinere den rigtige dosis til dig. Den maksimale anbefalede dosis er som følger:

- Mindre end 50 kg kropsvægt: 120 mg to gange dagligt.
- 50 kg kropsvægt eller derover: 160 mg to gange dagligt.

Retsevmo skal tages to gange dagligt på omtrent samme tidspunkt hver dag, helst om morgenen og aftenen.

Hvis du får visse bivirkninger under behandlingen med Retsevmo, vil lægen eventuelt nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen midlertidigt eller permanent.

Du kan tage tabletterne enten med eller uden mad. Slug tabletterne hele med et glas vand. Du må ikke tygge, knuse eller dele tabletterne, før du synker dem. Dette er for at sikre, at du får den rette dosis.

Hvis du har svært ved at sluge større tabletter hele, skal du tale med dine læge om mulighed for, at du i stedet kan tage flere mindre tabletter for at opnå den dosis, som du har fået ordineret.

Hvis du har taget for meget Retsevmo

Kontakt lægen eller hospitalet for at få rådgivning, hvis du har taget for mange tabletter, eller hvis en anden har taget dit lægemiddel. Lægebehandling kan være nødvendig.

Hvis du har glemt at tage Retsevmo

Hvis du kaster op, efter du har taget en dosis, eller hvis du glemmer en dosis, skal du tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte eller opkastede dosis.

Hvis du holder op med at tage Retsevmo

Hold ikke op med at tage Retsevmo, medmindre lægen har bedt dig om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt lægen omgående, hvis du oplever noget af nedenstående:

- Lungeproblemer eller vejrtrækningsproblemer, andre end lungekræft såsom åndenød, hoste og forhøjet temperatur (som kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- Leverproblemer (som kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer og kan være forbundet med unormale værdier i leverblodprøver som f.eks. forhøjede leverenzzymer), herunder

- gulfarvning af huden og øjnene (gulsot), mørk urin, tab af appetit, kvalme eller opkastning eller smerter i den øverste højre del af maven.
- Allergisk reaktion typisk vist ved feber og muskel- og ledsmerter efterfulgt af udslæt (som kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- Forhøjet blodtryk (som kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).
- Blødning med symptomer som f.eks. ophostning af blod

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Lavt calciumindhold i blodet
- Nedsat antal hvide blodlegemer (f.eks. lymfocytter, neutrofiler osv.)
- Lavt albuminindhold i blodet
- Væskeophobning, der kan medføre hævelse af hænder eller ankler (ødem)
- Diarré
- Forhøjede koncentrationer i blodet af kreatinin i test, som kan være tegn på nedsat nyrefunktion (nyresygdomme)
- Træthed
- Mundtørhed
- Lavt natriumindhold i blodet
- Nedsat antal blodplader, hvilket kan medføre blødning og blodudtrædning
- Udslæt
- Mavesmerter
- Forstoppelse
- Lave niveauer af hæmoglobin, som kan forårsage anæmi
- Lavt magnesiumindhold i blodet
- Kvalme (føler sig syg)
- Hovedpine
- Opkastning
- Blødningssymptomer
- Impotens
- Nedsat appetit
- Unormalt EKG
- Lavt kaliumindhold i blodet
- Svimmelhed
- Urinvejsinfektion
- Feber eller høj temperatur
- Betændelse i mundens slimhinde
- Nedsat skjoldbruskkirtelaktivitet

Almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 100 personer)

- Lymfevæske kan ophobes i slimhinden i dine lunger eller i mavehulen, hvilket kan forårsage vejrtrækningsproblemer eller forstørrelse af maven
- Uregelmæssig vækst eller skade af hofteleddet, som forårsager smerte eller halten hos patienter < 18 år

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at

indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og kartonen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at den indvendige forsegling er brudt eller ved synlige tegn på nedbrydning.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Retsevmo indeholder:

Aktivt stof: selpercatinib. Hver filmoverttrukket tablet indeholder 40, 80, 120 eller 160 mg selpercatinib.

Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletindhold: mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol, croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose, natriumstearylfumarat.
- Filmoverttræk: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol, talcum, rød jernoxid (E172) [kun 80 mg, 120 mg og 160 mg tabletter] og sort jernoxid (E172) [kun 40 mg, 80 mg og 120 mg tabletter].

Udseende og pakningsstørrelser

Retsevmo 40 mg leveres som en lysegrå, rund, filmoverttrukket tablet præget med “5340” på den ene side og præget med “Ret 40” på den anden side.

Retsevmo 80 mg leveres som en mørkerød-lilla, rund, filmoverttrukket tablet præget med “6082” på den ene side og præget med “Ret 80” på den anden side.

Retsevmo 120 mg leveres som en lyselilla, rund, filmoverttrukket tablet præget med “6120” på den ene side og præget med “Ret 120” på den anden side.

Retsevmo 160 mg leveres som en lyserød, rund, filmoverttrukket tablet præget med “5562” på den ene side og præget med “Ret 160” på den anden side.

Retsevmo fås i blisterpakker med 30, 56 eller 60 filmoverttrukne tabletter på 40 mg, 80 mg, 120 mg og 160 mg.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holland.

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Denne indlægsseddel blev senest ændret i

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.