

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gavreto 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 100 mg pralsetinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Lichtblauwe ondoorzichtige harde capsule van maat 0 (22 mm lang x 7 mm breed) met 'BLU-667' gedrukt op de romp van het capsule-omhulsel en '100 mg' op de dop van het capsule-omhulsel in witte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gavreto is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met *rearranged during transfection* (RET)-fusie-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder zijn behandeld met een RET-remmer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door een arts met ervaring in de toediening van antikankermiddelen.

De selectie van patiënten voor de behandeling van RET-fusie-positief gevorderd NSCLC dient gebaseerd te zijn op een gevalideerde testmethode.

Dosering

De aanbevolen dosis pralsetinib is 400 mg eenmaal daags op een lege maag (zie wijze van toediening). De behandeling dient voortgezet te worden tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In geval van braken na inname van een dosis pralsetinib, mag de patiënt geen extra dosis innemen, maar moet de volgende dosis volgens schema worden ingenomen.

Gemiste doses

Als een dosis pralsetinib wordt gemist, moet de patiënt de gemiste dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag innemen. Het gebruikelijke dagelijkse doseringsschema voor pralsetinib moet de volgende dag weer worden opgepakt.

Dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen

Onderbreking van de behandeling met of zonder dosisverlaging kan worden overwogen voor de behandeling van bijwerkingen op basis van de ernst en klinische presentatie.

Bij patiënten kan de dosis worden verlaagd in stappen van 100 mg tot een minimale dosis van 100 mg eenmaal daags. Gavreto moet permanent worden gestaakt bij patiënten die 100 mg eenmaal daags niet verdragen.

Aanbevolen dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen staan in tabel 1.

Tabel 1. Aanbevolen dosisaanpassingen voor Gavreto vanwege bijwerkingen

Bijwerking	Ernst^a	Dosisaanpassing
Pneumonitis/interstitiële longziekte (ILD) (zie rubriek 4.4)	Graad 1 of 2	Onderbreek de behandeling met Gavreto tot de bijwerking is verdwenen. Hervat de behandeling met een lagere dosis. Staak Gavreto permanent bij terugkerende pneumonitis/ILD.
	Graad 3 of 4	Staak Gavreto permanent
Hypertensie	Graad 3	Onderbreek de behandeling met Gavreto bij hypertensie van graad 3 die aanhoudt ondanks optimale bloeddrukverlagende behandeling. Hervat de behandeling met een lagere dosis wanneer de hypertensie onder controle is.
	Graad 4	Staak Gavreto permanent.
Verhogingen van transaminasen	Graad 3 of 4	Onderbreek de behandeling met Gavreto en controleer aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT) eenmaal per week tot herstel tot graad 1 of baselinewaarden. Hervat de behandeling met een lagere dosis. Staak Gavreto permanent als de verhoging van transaminasen terugkeert in graad 3 of hoger.
Bloedingen	Graad 3 of 4	Onderbreek de behandeling met Gavreto tot herstel tot graad 1. Hervat de behandeling met een lagere dosis. Staak Gavreto permanent bij levensbedreigende of terugkerende ernstige bloedingen.
Verlenging van het QT-interval	Graad 3	Onderbreek de behandeling met Gavreto bij een QTc-interval > 500 ms tot het QTc-interval < 470 ms is. Hervat de behandeling met dezelfde dosis als risicofactoren die QT-verlenging veroorzaken zijn geïdentificeerd en gecorrigeerd. Hervat de behandeling met een lagere dosis als andere risicofactoren die QT-verlenging kunnen veroorzaken niet zijn geïdentificeerd.

Bijwerking	Ernst ^a	Dosisaanpassing
	Graad 4	Staak Gavreto permanent bij levensbedreigende aritmie.
Overige klinisch significante bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	Graad 3 of 4	Onderbreek de behandeling met Gavreto tot verbetering optreedt tot ≤ graad 2. Hervat de behandeling met een lagere dosis. Staak Gavreto permanent bij terugkerende bijwerkingen van graad 4.

^a Bijwerkingen volgens de gradatie van de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) versie 4.03.

Dosisaanpassing voor gebruik met krachtige cytochroom P-450 (CYP)3A4-remmers of de combinatie van P-glycoproteïne (P-gp)- en krachtige CYP3A4-remmers

Gelijktijdig gebruik van pralsetinib met bekende krachtige CYP3A4-remmers of de combinatie van P-gp- en krachtige CYP3A4-remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5). Als gelijktijdige toediening met een krachtige CYP3A4-remmer of de combinatie van een P-gp- en een krachtige CYP3A4-remmer niet vermeden kan worden moet de huidige dosis pralsetinib worden verlaagd zoals aanbevolen in tabel 2. Nadat de krachtige CYP3A4-remmer of de combinatie van een P-gp- en een krachtige CYP3A4-remmer is gestaakt gedurende 3 tot 5 eliminatiehalfwaardetijden, moet pralsetinib worden hervat in de dosis die werd ingenomen voor het gebruik van de remmer.

Tabel 2. Aanbevolen dosisaanpassingen voor Gavreto bij gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-remmers of de combinatie van P-gp- en krachtige CYP3A4-remmers

Huidige dosis Gavreto	Aanbevolen dosis Gavreto
400 mg eenmaal daags oraal	200 mg eenmaal daags oraal
300 mg eenmaal daags oraal	200 mg eenmaal daags oraal
200 mg eenmaal daags oraal	100 mg eenmaal daags oraal

Dosisaanpassing voor gebruik met krachtige CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik van pralsetinib met krachtige CYP3A4-inductoren moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5). Als gelijktijdig gebruik met een krachtige CYP3A4-inductor niet vermeden kan worden, dan moet de dosis pralsetinib worden verhoogd tot tweemaal de huidige pralsetinib dosis vanaf dag 7 van gelijktijdig gebruik van pralsetinib met de krachtige CYP3A4-inductor. Nadat de krachtige CYP3A4-inductor is gestaakt gedurende ten minste 14 dagen, moet de dosis Gavreto die werd ingenomen voor het gebruik van de inductor worden hervat.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring [CL_{CR}] 30 tot 89 ml/min geschat aan de hand van Cockcroft-Gault). Pralsetinib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CL_{CR} 15 tot 29 ml/min) of terminale nierziekte (CL_{CR} < 15 ml/min). Omdat de eliminatie van pralsetinib via de nieren verwaarloosbaar is, is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of terminale nierziekte (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een licht verminderde leverfunctie (totaal bilirubine \leq bovengrens van normaalwaarde [ULN] en ASAT $>$ ULN, of totaal bilirubine $>$ 1 tot 1,5 keer ULN en elke ASAT). Pralsetinib is niet onderzocht bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. Daarom wordt het gebruik ervan bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van pralsetinib bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar met RET-fusie-positief gevorderd NSCLC zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Gavreto is voor oraal gebruik. Patiënten moeten de harde capsules in hun geheel met een glas water inslikken op een lege maag. Ze mogen niet eten gedurende ten minste twee uur vóór en ten minste één uur na de inname van pralsetinib (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pneumonitis/ILD

Ernstige, levensbedreigende of fatale gevallen van pneumonitis/ILD zijn gemeld bij patiënten die in klinische onderzoeken pralsetinib kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten met klinisch symptomatische pneumonitis of ILD werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken.

Patiënten moet worden geadviseerd direct contact op te nemen met hun zorgverlener om nieuwe of verergerde ademhalings symptomen te melden.

Patiënten die acute of verergerde ademhalings symptomen krijgen die wijzen op pneumonitis/ILD (bijv. dyspneu, hoesten en koorts) moeten worden onderzocht om andere mogelijke oorzaken uit te sluiten. Als de pneumonitis/ILD vermoedelijk gerelateerd is aan pralsetinib, moet de toediening van Gavreto onderbroken, verlaagd of permanent gestaakt worden afhankelijk van de ernst van de bevestigde pneumonitis/ILD (zie rubriek 4.2).

Hypertensie

Hypertensie werd gezien bij patiënten die tijdens klinische onderzoeken met pralsetinib zijn behandeld (zie rubriek 4.8). Behandeling gerelateerde hypertensie werd meestal behandeld met bloeddrukverlagende geneesmiddelen.

De behandeling met Gavreto mag niet worden gestart bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie. Reeds bestaande hypertensie moet adequaat onder controle zijn gebracht voordat de behandeling met Gavreto wordt gestart. Controle van de bloeddruk wordt aangeraden na 1 week, vervolgens ten minste maandelijks en op klinische indicatie. Bloeddrukverlagende behandeling moet worden gestart of aangepast zoals van toepassing. De dosis moet onderbroken, verlaagd of permanent gestaakt worden afhankelijk van de ernst van de hypertensie die is waargenomen tijdens de behandeling met Gavreto (zie rubriek 4.2).

Verhogingen van transaminasen

Ernstige gevallen van verhogingen van transaminasen zijn gemeld bij patiënten die tijdens klinische onderzoeken pralsetinib kregen (zie rubriek 4.8).

ALAT en ASAT moeten worden gecontroleerd voordat Gavreto wordt gestart, elke 2 weken tijdens de eerste 3 maanden en vervolgens maandelijks en op klinische indicatie. De behandeling met Gavreto moet onderbroken, verlaagd of permanent gestaakt worden afhankelijk van de ernst van de verhoging van transaminasen die wordt waargenomen tijdens de behandeling met Gavreto (zie rubriek 4.2).

Bloedingen

Ernstige bloedingen, waaronder fatale bloedingen, kunnen voorkomen bij behandeling met Gavreto. Gavreto moet permanent worden gestaakt bij patiënten met levensbedreigende of terugkerende ernstige bloedingen (zie rubriek 4.2).

Verlenging van het QT-interval

Verlenging van het QT-interval is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Gavreto in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Voor aanvang van de behandeling met Gavreto moet daarom het QTc-interval ≤ 470 ms zijn en serumelektrolyten binnen de normaalwaarde. Hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie moeten zowel voorafgaand aan als gedurende de behandeling met Gavreto worden gecorrigeerd. Elektrocardiogrammen (ECG's) en serumelektrolyten moeten worden gecontroleerd aan het eind van de eerste week en aan het eind van de eerste maand van behandeling met Gavreto. Vervolgens moeten deze periodiek worden gecontroleerd, zoals klinisch geïndiceerd, ook afhankelijk van de aanwezigheid van andere risicofactoren (bijvoorbeeld tussentijds optredende diarree, braken, misselijkheid, comedatie).

Voorzichtigheid met pralsetinib is geboden bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van hartritmestoornissen of verlenging van het QT-interval en bij patiënten die sterke CYP3A4-remmers of geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze QT/QTc-verlenging veroorzaken.

Onderbreking, aanpassing of staking van de dosis van Gavreto kan nodig zijn (zie rubriek 4.2).

Geneesmiddelinteracties

De gelijktijdige toediening van Gavreto met krachtige CYP3A4-remmers of een combinatie van P-gp- en krachtige CYP3A4-remmers moet worden vermeden, omdat deze de plasmaconcentratie van pralsetinib kunnen verhogen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

De gelijktijdige toediening van Gavreto met krachtige CYP3A4-inductoren moet worden vermeden, omdat deze de plasmaconcentratie van pralsetinib kunnen verlagen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Vruchtbaarheid en zwangerschap

Tijdens de behandeling met Gavreto en ten minste 1 week na de laatste dosis moeten mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd niet zwanger te worden terwijl ze Gavreto krijgen. Een zeer effectieve, niet-hormonale anticonceptiemethode is vereist voor vrouwelijke patiënten tijdens de behandeling met pralsetinib, omdat pralsetinib de werking van hormonale anticonceptiemiddelen remt. Als een hormonale anticonceptiemethode onvermijdelijk is, dan moet aanvullend een condoom worden gebruikt. Effectieve anticonceptie moet gedurende ten minste 2 weken na de laatste dosis gebruikt blijven worden (zie rubriek 4.6).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Uit *in vitro*-gegevens blijkt dat pralsetinib voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en vervoerd door P-gp. Daarom kunnen CYP3A4- en P-gp-inductoren en -remmers de plasmaconcentraties van pralsetinib veranderen.

Werkzame stoffen die mogelijk een effect hebben op pralsetinib

Krachtige CYP3A-remmers of een combinatie van P-gp- en krachtige CYP3A4-remmers

De gelijktijdige toediening van pralsetinib met krachtige CYP3A-remmers of een combinatie van P-gp- en krachtige CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentratie van pralsetinib verhogen. Hierdoor kunnen bijwerkingen van pralsetinib vaker voorkomen en ernstiger zijn. De gelijktijdige toediening van 200 mg pralsetinib eenmaal daags met itraconazol 200 mg eenmaal daags (een krachtige CYP3A4- en P-gp-remmer) verhoogde de C_{max} van pralsetinib met 84% en de $AUC_{0-\infty}$ met 251%, in vergelijking met toediening van alleen pralsetinib.

Daarom moet de gelijktijdige toediening van pralsetinib met krachtige CYP3A4-remmers of een combinatie van P-gp- en krachtige CYP3A4-remmers (zoals onder andere ritonavir, saquinavir, telitromycine, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodon, grapefruit of zure [Sevilla-] sinaasappels) worden vermeden (zie rubriek 4.4). Verlaag de actuele dosis van pralsetinib als het gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-remmers of een combinatie van P-gp- en krachtige CYP3A4-remmers niet kan worden vermeden (zie rubriek 4.2).

Krachtige CYP3A4-inductoren

De gelijktijdige toediening van pralsetinib met krachtige CYP3A4-inductoren kan de plasmaconcentratie van pralsetinib verlagen. Hierdoor kan pralsetinib minder werkzaam worden. De gelijktijdige toediening van 400 mg pralsetinib als een enkelvoudige dosis met rifampicine 600 mg eenmaal daags (een krachtige CYP3A4-inductor) verlaagde de C_{max} van pralsetinib met 30% en de $AUC_{0-\infty}$ met 68%. Op basis van een populatie-farmacokinetische analyse verlaagden zwakke CYP3A4-inductoren de blootstelling aan pralsetinib, maar waren deze niet klinisch significant bij patiënten met NSCLC.

Daarom moet de gelijktijdige toediening van pralsetinib met krachtige CYP3A4-inductoren (zoals onder andere carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine, rifampicine en sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]) worden vermeden (zie rubriek 4.4). Verhoog de dosis pralsetinib als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden (zie rubriek 4.2).

Gevoelige substraten van CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 en MATE2-K met smalle therapeutische breedte

Bij gelijktijdige toediening met pralsetinib kan de blootstelling van gevoelige substraten van CYP-enzymen (CYP3A4, CYP2C9 en CYP2C8) en -transporters (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 en MATE2-K) veranderen. Geneesmiddelsubstraten van deze CYP-enzymen en -transporters met smalle therapeutische breedte (zoals onder andere ciclosporine, paclitaxel en warfarine) moeten worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd dat pralsetinib foetale schade kan veroorzaken (zie rubriek 5.3).

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd voordat de behandeling met Gavreto wordt gestart.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve, niet-hormonale anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 2 weken na de laatste dosis Gavreto (zie rubriek 4.4).

Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Gavreto en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis Gavreto.

Patiënten moet worden aangeraden direct contact op te nemen met hun zorgverlener als ze zwanger raken of vermoeden zwanger te zijn wanneer ze Gavreto gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van pralsetinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Op basis van het werkingsmechanisme en de bevindingen bij dieren kan pralsetinib schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen.

Gavreto mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met pralsetinib noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pralsetinib of de metaboliëten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden.

Het risico voor een kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Gavreto en gedurende 1 week na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van pralsetinib op de vruchtbaarheid.

Op basis van niet-klinische bevindingen kan de vruchtbaarheid worden aangetast tijdens behandeling met pralsetinib (zie rubriek 5.3). Mannen en vrouwen moeten voorafgaand aan de behandeling advies inwinnen over effectieve strategieën ter behoud van de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gavreto heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Voorzichtigheid is geboden bij het rijden of bedienen van machines, omdat patiënten last kunnen krijgen van vermoeidheid wanneer ze Gavreto gebruiken (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren: anemie (47,2%), verhoogd ASAT (46,0%), neutropenie (43,9%), obstipatie (41,9%), musculoskeletale pijn (39,8%), vermoeidheid (37,3%), leukopenie (35,4%), verhoogd ALAT (33,9%) en hypertensie (33,0%). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren: pneumonie (11,7%), pneumonitis (5,3%) en anemie (3,8%).

Op basis van gegevens uit klinische onderzoeken werd een blootstellings-responsrelatie voor bijwerkingen van graad 3 of 4 waargenomen bij hogere blootstellingen, waarbij bijwerkingen sneller optraden wanneer sprake was van een hogere blootstelling aan pralsetinib.

Dosisverlagingen vanwege bijwerkingen kwamen voor bij 41,5% van de patiënten die werden behandeld met Gavreto. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot dosisverlagingen waren: neutropenie (14,0%), anemie (8,5%), lymfopenie (5,3%), pneumonitis (5,3%), leukopenie (4,2%), creatinefosfokinase in bloed verhoogd (4,0%), hypertensie (4,0%) en vermoeidheid (3,8%).

Permanente staking van de behandeling vanwege bijwerkingen kwam voor bij 8,1% van de patiënten die werden behandeld met Gavreto. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot permanente staking van Gavreto waren pneumonie en pneumonitis (elk 1,9%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheidspopulatie omvat in totaal 528 patiënten, waaronder 281 patiënten met gevorderd NSCLC, evenals patiënten met andere solide tumoren (waaronder schildklierkanker met RET-fusie en medullaire schildklierkanker met RET-mutatie), die pralsetinib in een aanvangsdosis van 400 mg kregen, zie rubriek 5.1. Er zijn geen klinisch relevante verschillen in het veiligheidsprofiel waargenomen tussen de indicaties.

Bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die in het ARROW-onderzoek werden behandeld met Gavreto, staan hieronder (tabel 3) weergegeven per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en frequentie.

De frequenties worden gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke systeem/orgaanklasse staan de bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende frequentie en ernst.

Tabel 3. Bijwerkingen gemeld bij patiënten die in het ARROW-onderzoek werden behandeld met 400 mg Gavreto (N = 528)

Systeem/orgaanklasse Bijwerkingen	Frequentie- categorie	Alle graden %	Graad 3- 4 %
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Pneumonie ¹	Zeer vaak	17,4	10,2
Urineswegsinfectie		12,7	3,8
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie ²	Zeer vaak	47,2	17,6
Neutropenie ³		43,9	20,1
Leukopenie ⁴		35,4	8,3
Lymfopenie ⁵		22,3	14,2
Thrombocytopenie ⁶		18,8	4,7
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Hypocalciëmie	Zeer vaak	20,6	3,6
Hyperfosfatemie		17,8	0,2
Hypoalbuminemie		11,6	-
Hypofosfatemie		10,4	5,5
Hyponatriëmie		10,2	4,2
Zenuwstelselaandoeningen			
Smaakstoornis ⁷	Zeer vaak	15,9	-
Hoofdpijn ⁸		15,7	0,4
Bloedvataandoeningen			
Hypertensie ⁹	Zeer vaak	33,0	16,1
Bloedingen ¹⁰		18,8	3,0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Hoesten ¹¹	Zeer vaak	23,7	0,6
Dyspneu		16,9	2,1
Pneumonitis ¹²		11,6	3,0
Maag-darmstelselaandoeningen			
Obstipatie	Zeer vaak	41,9	0,6
Diarree		29,4	2,8
Droge mond		15,9	-
Misselijkheid		15,9	0,2
Buikpijn ¹³		15,3	1,3
Braken		12,3	1,1
Stomatitis ¹⁴	Vaak	6,8	1,3
Lever- en galaandoeningen			
ASAT verhoogd *	Zeer vaak	46,0	5,7
ALAT verhoogd *		33,9	4,2
Hyperbilirubinemie ¹⁵		13,4	1,3
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Huiduitslag ¹⁶	Zeer vaak	17,2	-
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			
Pijn van het skeletspierstelsel ¹⁷	Zeer vaak	39,8	2,1
Creatinefosfokinase in bloed verhoogd		16,3	6,4
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid ¹⁸	Zeer vaak	37,3	4,0
Oedeem ¹⁹		28,2	0,2
Pyrexie		25,2	1,1

Hartaandoeningen			
Verlenging van het QT-interval ²⁰	Vaak	5,1	0,4
Nier- en urinewegaandoeningen			
Creatinine in bloed verhoogd	Zeer vaak	22,3	0,4
Onderzoeken			
Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	Zeer vaak	10,4	1,1

¹ Dit omvat pneumonie, *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie, cytomegaloviruspneumonie, atypische pneumonie, longinfectie, bacteriële pneumonie, *Haemophilus*-pneumonie, influenzapneumonie, streptokokkenpneumonie, *Moraxella*-pneumonie, stafylokokkenpneumonie, pseudomonale pneumonie, atypische mycobacteriële pneumonie, *Legionella*-pneumonie

² Dit omvat anemie, verlaagd hematocriet, verlaagd aantal rode bloedcellen, verlaagd hemoglobine, aplastische anemie

³ Dit omvat verlaagd aantal neutrofielen, neutropenie

⁴ Dit omvat verlaagd aantal witte bloedcellen, leukopenie

⁵ Dit omvat lymfopenie, verlaagd aantal lymfocyten

⁶ Dit omvat trombocytopenie, verlaagd aantal bloedplaatjes

⁷ Dit omvat ageusie, dysgeusie

⁸ Dit omvat hoofdpijn, spanningshoofdpijn

⁹ Dit omvat hypertensie, verhoogde bloeddruk

¹⁰ Dit omvat 39 voorkeurstermen van bloedingen (*SMQ Haemorrhage*) (laboratoriumtermen niet meegeteld), met uitzondering van de termen die gerelateerd zijn aan invasieve geneesmiddeltoediening, rupturen, gedissemineerde intravasculaire coagulopathie, traumatische bloedingen en bloedingen bij zwangerschap, geboorte of neonataal

¹¹ Dit omvat hoesten, productieve hoest

¹² Dit omvat pneumonitis, interstitiële longziekte

¹³ Dit omvat buikpijn, pijn bovenbuik

¹⁴ Dit omvat stomatitis, aften

¹⁵ Dit omvat verhoogd bilirubine in bloed, hyperbilirubinemie, verhoogd geconjugeerd bilirubine, verhoogd niet-geconjugeerd bilirubine in bloed

¹⁶ Dit omvat huiduitslag, maculopapuleuze uitslag, acneïforme dermatitis, erytheem, gegeneraliseerde uitslag, papuleuze uitslag, pustulaire uitslag, vlekkerige huiduitslag, erythemateuze uitslag

¹⁷ Dit omvat skeletspierstelselpijn van de borst, myalgie, artralgie, pijn in extremiteit, nekpijn, skeletspierstelselpijn, rugpijn, botpijn, spinale pijn, stijfheid van het skeletspierstelsel

¹⁸ Dit omvat asthenie, vermoeidheid

¹⁹ Dit omvat oedeem, zwelling aangezicht, perifere zwelling, perifeer oedeem, gezichtsoedeem, periorbitaal oedeem, oogliedeem, gegeneraliseerd oedeem, zwelling, gelokaliseerd oedeem

²⁰ Dit omvat QT-verlenging op het electrocardiogram, lang-QT-syndroom

* Bovendien, 3,0% verhoging van transaminasen werd gerapporteerd (0,6% graad 3-4)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pneumonitis/ILD

Pneumonitis en ILD traden op bij 11,6% van de 528 patiënten met NSCLC of andere solide tumoren die deelnamen aan het ARROW-onderzoek en Gavreto kregen (zie rubriek 4.4). Bij de patiënten die pneumonitis/ILD kregen, was de mediane tijd tot ontstaan 15,6 weken.

Ernstige pneumonitis/ILD werd gemeld bij 5,3% van de patiënten, waaronder bijwerkingen van graad 3 (2,5%), graad 4 (0,6%) en 1 geval met fatale afloop (graad 5, 0,2%).

Tijdens klinisch onderzoek kon de meerderheid van de patiënten met pneumonitis van graad 1 of 2 de behandeling voortzetten zonder terugkeer van de pneumonitis/ILD na dosisonderbreking en dosisverlaging. Dosisonderbreking vond plaats bij 8,9%, verlaging van de dosis bij 5,3% en permanente staking bij 1,9% van de patiënten vanwege ILD/pneumonitis. De mediane tijd tot herstel was 3,7 weken.

Hypertensie

Hypertensie (waaronder een verhoogde bloeddruk) trad op bij 33,0% van de 528 patiënten met NSCLC of andere solide tumoren, waaronder bijwerkingen van graad ≤ 2 bij 16,9% en van graad 3 bij 16,1% van de patiënten. Er werden geen bijwerkingen van graad 4 of 5 gemeld. Bij de patiënten met hypertensie was de mediane tijd tot ontstaan 2,1 weken.

Ernstige bijwerkingen van hypertensie werden gemeld bij 1,3% van alle patiënten (alleen graad 3).

Dosisonderbreking vond plaats bij 7,4% van de patiënten, dosisverlaging bij 4,0% en bij één patiënt (0,2%) was het nodig om de dosis permanent te staken. De mediane tijd tot herstel was 3,1 weken.

Verhoging van transaminasen

Bij 46,0% van de 528 patiënten trad een verhoogd ASAT op, waaronder graad 3 of 4 bij 5,7% van de patiënten. Bij 33,9% van de patiënten trad een verhoogd ALAT op, waaronder graad 3 of 4 bij 4,2% van de patiënten. De mediane tijd tot eerste optreden van een verhoogd ASAT was 2,1 weken en van een verhoogd ALAT 3,1 weken.

Ernstige bijwerkingen van verhoogd ASAT en ALAT werden elk gemeld bij 0,6% van alle patiënten.

Vanwege een verhoogd ASAT en ALAT vond dosisonderbreking plaats bij respectievelijk 4,4% en 3,4% van de patiënten. Verlaging van de dosis vond voor beide bijwerkingen plaats bij 1,3%. Bij geen van de patiënten was het nodig om de dosis permanent te staken. De mediane tijd tot herstel was respectievelijk 5,3 weken en 4,1 weken voor een verhoogd ASAT en ALAT.

Bloedingen

Bloedingen traden op bij 18,8% van de 528 patiënten, waaronder gevallen van graad 3 bij 2,8% van de patiënten en graad 4 en met fatale afloop (graad 5) elk bij 1 patiënt (0,2%).

Ernstige bloedingen werden gemeld bij 3,2% van de patiënten.

Bij 14 patiënten (2,7%) was dosisonderbreking nodig en dosisverlaging of permanente staking van de dosis vanwege bloedingen was elk bij 1 patiënt nodig.

Verlenging van het QT-interval

Verlenging van het QT-interval trad op bij 5,1% van de 528 patiënten met NSCLC of andere solide tumoren. Bij 2 patiënten (0,4%) werd de bijwerking beoordeeld als ernstig.

Bij de meerderheid van de patiënten waren de bijwerkingen niet ernstig, waaronder graad 1 bij 21 patiënten (4,0%) en graad 2 bij 4 patiënten (0,8%). Twee patiënten (0,4%) hadden graad 3-bijwerkingen van QT-verlenging op het electrocardiogram, die in beide gevallen herstelden. Er waren geen levensbedreigende of fatale gevallen van verlenging van het QT-interval. Drie patiënten (0,6%) hadden een bijwerking die nog niet was hersteld op het moment van de 'cut off'-datum van de gegevens. Bij twee patiënten met QT-verlenging op het electrocardiogram was verlaging of onderbreking van de dosis nodig. Geen geval van verlenging van het QT-interval leidde tot permanente staking van pralsetinib.

Infecties

Infecties traden op bij 57,2% van de 528 patiënten gedurende de mediane behandelingsduur van 9,5 maanden. De meest voorkomende (> 10%) meldingen waren pneumonie en blaasontsteking (respectievelijk 14,2% en 12,7%). Het merendeel van de infecties was mild (graad 1 of 2) en herstelde,

ernstige infecties (graad ≥ 3) traden op bij 23,5% van de patiënten (waaronder gevallen met fatale afloop bij 1,9%).

Ernstige infecties werden gemeld bij 24,2% van de patiënten. De meest voorkomende ($> 2\%$) ernstige infecties waren pneumonie (9,8%), gevolgd door blaasontsteking (3,4%) en sepsis (2,8%). Bij het merendeel van patiënten met sepsis werd daarnaast ook pneumonie of een blaasontsteking gemeld.

Vanwege infectie vond dosisonderbreking plaats bij 19,5% van de patiënten (met name gemeld als pneumonie [6,8%] en blaasontsteking [2,7%]). Dosisverlaging vanwege infecties vond plaats bij 3,2% van de patiënten (met name gemeld als pneumonie [1,9%]). Bij 3,4% van de patiënten was het nodig de dosis permanent te staken vanwege infecties (met name gemeld als pneumonie [1,7%]).

Ouderen

In het ARROW-onderzoek (N = 528) was 37,8% van de patiënten 65 jaar en ouder. In vergelijking met jongere patiënten (< 65) meldden meer patiënten van ≥ 65 jaar bijwerkingen die leidden tot permanente staking van de dosis (25,8% versus 13,4%). Van de vaak gemelde bijwerkingen met een hogere incidentie bij oudere patiënten (≥ 65) gaf hypertensie het grootste verschil vergeleken met patiënten van < 65 jaar. Het ligt echter ook in de lijn der verwachting dat hypertensie vaker optreedt bij de oudere populatie. Oudere patiënten meldden meer bijwerkingen van graad 3 of hoger in vergelijking met jongere patiënten (87,1% versus 72,3%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden (zie hieronder voor details).

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld tijdens klinische onderzoeken met pralsetinib. De maximale dosis pralsetinib die klinisch onderzocht is, is 600 mg oraal eenmaal daags. Bijwerkingen die bij deze dosis werden gezien, kwamen overeen met het veiligheidsprofiel van 400 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.8).

Behandeling

Er is geen antidotum voor een overdosering van Gavreto bekend. In geval van een vermoede overdosering dient Gavreto onderbroken te worden en ondersteunende zorg geïnitieerd te worden. Op basis van het grote distributievolume van pralsetinib en de uitgebreide eiwitbinding is het niet waarschijnlijk dat pralsetinib significant zal worden verwijderd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EX23.

Werkingsmechanisme

Pralsetinib is een krachtige proteïnekinaseremmer die zich selectief richt op oncogene RET-fusies (KIF5B-RET en CCDC6-RET). In het geval van NSCLC zijn RET-fusies één van de belangrijkste oncogene drivers. *In vitro* remde pralsetinib verschillende oncogene RET-fusies op krachtigere wijze dan ‘off-target’-kinases in klinisch relevante concentraties (bijvoorbeeld 81 maal selectiever dan VEGFR2). Pralsetinib vertoonde antitumoractiviteit in gekweekte cellen en tumorimplantatiemodellen bij dieren met meerdere tumortypes met oncogene RET-fusies (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

In een formeel ECG-subonderzoek werd de mogelijkheid dat pralsetinib het QT-interval verlengd beoordeeld bij 34 patiënten met RET-fusie-positieve solide tumoren die 400 mg eenmaal daags kregen toegediend.

Verlenging van het QT-interval werd gemeld bij patiënten die in het ARROW-onderzoek werden behandeld met pralsetinib (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die behandeld worden met pralsetinib kan daarom onderbreking of aanpassing van de dosis nodig zijn (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Gavreto werd onderzocht bij patiënten met RET-fusie-positief gevorderd NSCLC tijdens het BLU-667-1101 (ARROW)-onderzoek, een multicenter, niet-gerandomiseerd, open-label klinisch fase I/II-onderzoek met meerdere cohorten. Aan het onderzoek deden, in afzonderlijke cohorten, patiënten mee met RET-fusie-positief NSCLC die progressief waren na chemotherapie op basis van platina alsook patiënten die progressief waren na eerdere chemotherapie anders dan op basis van platina of patiënten die nog niet eerder een systemische behandeling hadden ondergaan. Het onderzoek liep nog op het moment van goedkeuring.

Alle patiënten met NSCLC moesten lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte hebben met een meetbare ziekte aan de hand van de *Response Evaluable Criteria in Solid Tumours* (RECIST) versie 1.1. (v1.1) en een RET-fusie hebben zoals bepaald aan de hand van lokale tests (*Next Generation Sequencing* [NGS], fluorescentie in-situ-hybridisatie [FISH], overig). Patiënten met asymptomatische metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS), waaronder patiënten met stabiel of afnemend gebruik van steroïden in de 2 weken voorafgaand aan de aanvang van het onderzoek, werden geïncludeerd. Het protocol sloot patiënten uit met een bekende primaire *driver*-verandering anders dan RET-fusies, patiënten met een voorgeschiedenis van lang-QT-syndroom of torsade de pointes of een familiegeschiedenis van lang-QT-syndroom, klinisch symptomatische pneumonitis en elke voorafgaande of nog bestaande klinisch significante medische aandoening die de veiligheid van de patiënt zouden kunnen beïnvloeden.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was totaal responspercentage (ORR) volgens RECIST v1.1, zoals vastgesteld op basis van *Blinded Independent Central Review* (BICR). Secundaire werkzaamheidseindpunten waren onder meer responsduur (DOR), progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS).

Totale RET-fusie-positieve NSCLC-populatie

De werkzaamheidspopulatie bestond uit 233 patiënten met gevorderd RET-fusie-positief NSCLC die werden behandeld met een aanvangsdosis van 400 mg oraal eenmaal daags, waaronder 75 patiënten die geen eerdere behandeling hadden gehad en 136 patiënten die eerder chemotherapie op basis van platina hadden gehad. Op de laatste 'cut off'-datum van de gegevens was de mediane follow-up 17,1 maanden.

De demografische gegevens van de 233 patiënten waren: 52,4% vrouw, 51,9% wit, 39,5% Aziatisch, 3,9% Latijns-Amerikaans/Spaans en de mediane leeftijd was 60,0 jaar (spreiding: 26 tot 87 jaar) van wie 37,8% \geq 65 jaar oud. De meerderheid van de patiënten had een ECOG-score op baseline van 0 (33,5%) of 1 (63,9%), had gemetastaseerde ziekte (97,4%), had nooit gerookt (62,2%) of had vroeger gerookt (33,5%) en had adenocarcinoom (96,1%). Van de patiënten had 37,3% een voorgeschiedenis van hersenmetastasen. Voor de patiënten die eerder waren behandeld met chemotherapie op basis van platina (N = 136), was de mediaan 2 eerdere lijnen van behandeling (spreiding: 1-8). Naast chemotherapie op basis van platina, kreeg 40,4% eerder PD-1/PD-L1-remmers, kreeg 27,9% eerder multikinaseremmers (MKI's) en kreeg 47,8% eerder bestralingstherapie. Van de patiënten die geen eerdere systemische behandeling hadden gehad (N = 75), kreeg 21,3% eerdere bestralingstherapie. RET-fusies werden geïdentificeerd bij 79,4% van de patiënten met NGS (42,9% tumormonsters, 15,9% bloed- of plasmamonsters, 20,6% niet bekend), bij 18,0% met FISH en bij 2,6% met andere methoden. De meest voorkomende RET-fusiepartners waren KIF5B (70,4%) en CCDC6 (17,6%).

In tabel 4 staat een overzicht van de werkzaamheidsresultaten. De mediane tijd tot eerste respons was 1,8 maanden voor de totale populatie (spreiding: 0,9-11,4 maanden), alsook voor patiënten die eerder werden behandeld met chemotherapie op basis van platina (spreiding: 1,3-11,4 maanden) en patiënten die geen eerdere behandeling hadden gehad (spreiding: 0,9-6,1 maanden).

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten voor RET-fusie-positief gevorderd NSCLC (ARROW) (werkzaamheidspopulatie)

Werkzaamheidsparameter	Totaal (N = 233)	Eerder behandeld met chemotherapie op basis van platina (N = 136)	Eerder behandeld met een systemische behandeling zonder platina als basis (N = 22)	Geen eerdere behandeling gehad (N = 75)
Totaal responspercentage (ORR)^a (95%-BI)	64,4% (57,9%, 70,5%)	58,8% (50,1%, 67,2%)	72,7% (49,8%, 89,3%)	72,0% (60,4%, 81,8%)
Volledige respons, n (%)	11 (4,7)	7 (5,1)	0	4 (5,3)
Partiële respons, n (%)	139 (59,7)	73 (53,7)	16 (72,7)	50 (66,7)
Responsduur (DOR)	N = 150	N = 80	N = 16	N = 54
DOR, mediaan (95%-BI) in maanden	22,3 (14,7, NB)	22,3 (15,1, NB)	NB (9,2, NB)	NB (9,0, NB)
Patiënten met DOR ≥ 6 maanden ^b , %	68,0%	73,8%	81,3%	55,6%

NB = Niet bereikt

^a Bevestigd totaal responspercentage beoordeeld door BICR

^b Berekend aan de hand van het aandeel responders met een waargenomen responsduur van minimaal 6 maanden of meer

ORR en mediane DOR voor de 233 patiënten met RET-fusie-positief gevorderd NSCLC in de werkzaamheidspopulatie was respectievelijk 64,4% (95%-BI: 57,9, 70,5) en 22,3 maanden (95%-BI: 14,7, NB).

Er werd geen klinisch relevant verschil in de werkzaamheid gezien bij patiënten met een KIF5B- of CCDC6-fusiepartner. BICR-responspercentages waren: ORR = 67,7% (95%-BI: 59,9, 74,8) bij 164 patiënten met een KIF5B-fusiepartner en ORR = 68,3% (95%-BI: 51,9, 81,9) bij 41 patiënten met een CCDC6-fusiepartner.

Het intracraniale ORR dat door BICR werd beoordeeld was 70,0% (95%-BI: 34,8, 93,3) bij 10 patiënten met een evalueerbare respons met hersenmetastasen op baseline, waaronder 3 patiënten met een volledige respons. Bij alle patiënten was sprake van een verkleining van de doellaesie in de hersenen door behandeling met pralsetinib.

Oudere patiënten

In ARROW (N = 528) was 37,8% van de patiënten 65 jaar of ouder. Er zijn wat betreft de farmacokinetiek, veiligheid of werkzaamheid geen algehele verschillen waargenomen ten opzichte van jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Gavreto in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van longkanker (kleincellige en niet-kleincellige longkanker) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenagentschap zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SmPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De C_{\max} en AUC van pralsetinib namen inconsistent toe binnen het dosisbereik van 60 mg tot 600 mg eenmaal daags (0,15 tot 1,5 keer de aanbevolen dosis); de farmacokinetiek was lineair in het dosisbereik van 200 en 400 mg bij gezonde vrijwilligers. De plasmaconcentraties van pralsetinib bereikten *steady state* na 3 tot 5 dagen.

In de aanbevolen dosis van 400 mg eenmaal daags onder nuchtere omstandigheden was de gemiddelde C_{\max} van pralsetinib bij *steady state* 2830 ng/ml en de gemiddelde oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC_{0-24u}) bij *steady state* was 43900 u•ng/ml. De gemiddelde accumulatie ratio was ~ 2-voudig na herhaalde toediening.

Absorptie

De mediane tijd tot de piekconcentratie (T_{\max}) varieerde van 2,0 tot 4,0 uur na enkelvoudige doses pralsetinib van 60 mg tot 600 mg (0,15 tot 1,5 keer de goedgekeurde aanbevolen dosis). De absolute biologische beschikbaarheid van pralsetinib is niet vastgesteld.

Effect van voedsel

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 200 mg Gavreto met een vetrijke maaltijd (van ongeveer 800 tot 1000 calorieën met 50 tot 60% calorieën uit vet) werd de gemiddelde C_{\max} (90%-BI) van pralsetinib verhoogd met 104% (65%, 153%), de gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ (90%-BI) werd verhoogd met 122% (96%, 152%) en de mediane T_{\max} werd vertraagd van 4 tot 8,5 uur in vergelijking met nuchtere inname.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van pralsetinib is 3,8 l/kg (268 l). De plasma-eiwitbinding van pralsetinib is 97,1% en is niet afhankelijk van de concentratie. De bloed/plasma-ratio is 0,6 tot 0,7.

Biotransformatie

In vitro wordt pralsetinib hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en UGT1A4, en in mindere mate door CYP2D6 en CYP1A2.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van ongeveer 310 mg radioactief gelabeld pralsetinib aan gezonde proefpersonen werden metaboliëten van pralsetinib uit oxidatie (M531, M453, M549b) en glucuronidatie (M709) waargenomen in kleine tot minimale hoeveelheden (~ 5%).

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd in plasma van pralsetinib was 14,7 uur na een enkelvoudige dosis van 400 mg (de aanbevolen dosis) pralsetinib en 22,2 uur na meervoudige doses van 400 mg pralsetinib.

De gemiddelde schijnbare orale klaring (CL/F) bij *steady state* van pralsetinib is 9,1 l/u.

Na de toediening van een enkelvoudige orale dosis radioactief gelabeld pralsetinib aan gezonde proefpersonen werd 72,5% van de radioactieve dosis teruggevonden in feces (66% onveranderd) en 6,1% in urine (4,8% onveranderd).

Interacties met CYP-substraten

In vitro-onderzoeken wijzen erop dat pralsetinib een tijdsafhankelijke remmer van CYP3A4/5 is in klinisch relevante concentraties. Pralsetinib remt of induceert mogelijk CYP2C8, CYP2C9 en CYP3A4/5 in klinisch relevante concentraties.

Interacties met transporteiwitten

In vitro-onderzoeken wijzen erop dat pralsetinib het vermogen kan hebben P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 en MATE2-K te remmen in klinisch relevante concentraties. Pralsetinib is een substraat van P-gp (zie rubriek 4.5).

In vitro-onderzoek met transportgeneesmiddel

In vitro-onderzoeken wijzen erop dat pralsetinib mogelijk een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) en BCRP is in klinisch relevante concentraties.

Speciale populaties

Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van pralsetinib op basis van leeftijd (19 tot 87 jaar), geslacht, etnische groep (wit, zwart of Aziatisch), lichaamsgewicht (34,9 tot 128 kg), licht tot matig verminderde nierfunctie (CL_{CR} 30 tot 89 ml/min geschat aan de hand van Cockcroft-Gault) of licht verminderde leverfunctie (totaal bilirubine \leq ULN en ASAT $>$ ULN of totaal bilirubine $>$ 1 tot 1,5 keer ULN en elke ASAT). Het effect van een ernstig verminderde nierfunctie (CL_{CR} 15 tot 29 ml/min), terminale nierziekte (CL_{CR} $<$ 15 ml/min) of matig tot ernstig verminderde leverfunctie (totaal bilirubine $>$ 1,5 keer ULN en elke ASAT) op de farmacokinetiek van pralsetinib is niet bekend (zie rubriek 4.2). Er zijn daarom geen dosisaanpassingen nodig bij de bovengenoemde speciale populaties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering

In onderzoeken van maximaal 13 weken met ratten en Java-ape waren de primaire bevindingen epifysaire dysplasie bij ratten (2 keer de marge) en hematologische effecten (1 keer de marge) in beide soorten. Deze bevindingen traden op in blootstellingen die vergelijkbaar zijn met de menselijke blootstellingen in *steady state* (AUC) bij 400 mg eenmaal daags bij patiënten met gevorderd NSCLC. Aanvullende nadelige bevindingen bij hogere blootstellingen zijn onder meer degeneratieve veranderingen in de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen (2 keer de marge) en toenames van bloedfosfor met overeenkomende mineralisatie in weke delen bij ratten (\geq 2 keer de marge) en myocardhemorragie bij ratten (4,4 keer de marge). Een verhoogde bloeddruk werd gezien bij ratten na een enkelvoudige dosis van 25 mg/kg (2 keer). Het *no observed adverse effect level* (NOAEL) van pralsetinib in de onderzoeken van 13 weken was 10 mg/kg/dag in beide soorten. Dit komt overeen met blootstellingsmarges (AUC-marges) van 1 keer in vergelijking met de blootstelling bij mensen. Met betrekking tot lokale blootstelling en toxiciteit was er in beide soorten geen bewijs van een gastro-intestinale stoornis tot de NOAEL-dosis van 10 mg/kg (0,9 keer de marge bij mensen). Bij apen werden in hogere doses maag-darmstelselulceraties en bloedingen gezien.

Embryotoxiciteit / teratogeniteit

In een embryo-foetaal ontwikkelingsonderzoek was de toediening van pralsetinib aan ratten tijdens de organogeneseperiode teratogeen en embryotoxisch in blootstellingen onder de menselijke klinische blootstelling in *steady state* (AUC) bij 400 mg eenmaal daags. Misvormingen, waaronder van de ingewanden (met name de nieren en ureters) en het skelet (wervels, ribben, ribkraakbeen en centrale afwijkingen van de wervelkolom) werden gezien bij ongeveer 0,2 keer de menselijke blootstelling. Postimplantatieverlies trad op bij 0,5 keer de menselijke blootstelling en nam toe tot een incidentie van 100% bij 1,5 keer de menselijke blootstelling.

Reproductietoxiciteit

In een specifiek onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij behandelde mannelijke ratten die behandelde vrouwelijke ratten dekten, had pralsetinib geen effect op de paringsprestaties of het vermogen zwanger te raken. Maar in overeenstemming met de bevindingen uit het toxicologisch onderzoek naar embryo-foetale ontwikkeling was er sprake van postimplantatieverlies bij doses van slechts 5 mg/kg (ongeveer 0,3 keer de menselijke blootstelling (AUC) in de klinische dosis van 400 mg op basis van toxicokinetische gegevens uit het toxicologische onderzoek van 13 weken met ratten). Op het dosisniveau van 20 mg/kg (ongeveer 2,5-3,6 keer de menselijke blootstelling) had 82% van de vrouwelijke ratten volledig geresorbeerde worpen, met 92% postimplantatieverlies (vroegtijdige resorptie).

In een toxicologisch onderzoek van 13 weken met herhaalde dosering vertoonden mannelijke ratten microscopisch bewijs van degeneratie/atrofie van de tubuli in de testikels met secundaire celresten en minder sperma in het lumen van de epididymides. Dit kwam overeen met een lager gemiddeld gewicht van de testikels en epididymides en globale observaties van zachte en kleine testikels. Vrouwelijke ratten vertoonden degeneratie van het corpus luteum in de eierstokken. Voor beide geslachten werden deze effecten waargenomen bij doses pralsetinib ≥ 10 mg/kg/dag, ongeveer 0,9 keer de menselijke blootstelling op basis van AUC bij de klinische dosis van 400 mg. Er werden geen bevindingen gedaan in de geslachtsorganen in een toxicologisch onderzoek met herhaalde dosering van 13 weken bij apen in dosisniveaus tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 1 keer de menselijke blootstelling bij een dosis van 400 mg eenmaal daags).

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

In vitro was pralsetinib bij de terugmutatietest met bacteriën (Ames-test) niet mutageen, en pralsetinib was negatief in zowel humaan lymfocytenchromosoomafwijkingen-assay *in vitro* als micronucleustests *in vivo* met beenmerg van ratten.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar carcinogeniteit met pralsetinib.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Gepregelatineerd zetmeel
Natriumwaterstofcarbonaat
Citroenzuur
Magnesiumstearaat

Omhuysel van de capsule

Briljantblauw FCF (E133)
Hyppromellose
Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol (E1520)
Kaliumhydroxide
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met kindveilige dop (van polypropyleen) en folie-inductiesluiting en zakje met droogmiddel (silicagel).

Verpakkingsgrootten: 60, 90 of 120 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1555/001
EU/1/21/1555/002
EU/1/21/1555/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

9 juni 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.