

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
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.
	Graad 4	Staak Gavreto permanent bij levensbedreigende aritmie.

Bijwerking	Ernst ^a	Dosisaanpassing
Overige klinisch significante bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	Graad 3 of 4	Onderbreek de behandeling met Gavreto tot verbetering optreedt tot \leq 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 cytochroom P-450 (CYP)3A4- en/of P-glycoproteïne (P-gp)-remmers

Gelijktijdig gebruik van pralsetinib met elk van de volgende remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5):

- combinatie van P-gp-remmers en krachtige CYP3A4-remmers
- krachtige CYP3A4-remmers
- matige CYP3A4-remmers
- P-gp-remmers
- combinatie van P-gp-remmers en matige CYP3A4-remmers

Als gelijktijdige toediening met een van de hierboven genoemde remmers niet vermeden kan worden moet de huidige dosis pralsetinib worden verlaagd zoals aanbevolen in tabel 2. Nadat behandeling met de gelijktijdig toegediende remmer is gestaakt gedurende 3 tot 5 eliminatiehalfwaardetijden van de betreffende remmer, moet de dosis pralsetinib die werd ingenomen voor het gebruik van de remmer worden hervat.

Tabel 2. Aanbevolen dosisaanpassingen voor Gavreto bij gelijktijdige toediening met CYP3A4- en/of P-gp-remmers

Huidige dosis Gavreto	Aanbevolen dosis Gavreto	
	combinatie van P-gp-remmers en krachtige CYP3A4-remmers	<ul style="list-style-type: none"> • krachtige CYP3A4-remmers • matige CYP3A4-remmers • P-gp-remmers • combinatie van P-gp-remmers en matige CYP3A4-remmers
400 mg eenmaal daags oraal	200 mg eenmaal daags oraal	300 mg eenmaal daags oraal
300 mg eenmaal daags oraal	200 mg eenmaal daags oraal	200 mg eenmaal daags oraal
200 mg eenmaal daags oraal	100 mg eenmaal daags oraal	100 mg eenmaal daags oraal

Dosisaanpassing voor gebruik met CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik van pralsetinib met krachtige of matige CYP3A4-inductoren moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

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 (totaal bilirubine \leq bovengrens van normaalwaarde [ULN] en aspartaataminotransferase [ASAT] $>$ ULN, of totaal bilirubine $>$ 1 tot 1,5 keer ULN en elke ASAT), een matig verminderde (totaal bilirubine $>$ 1,5 tot 3 keer ULN en elke ASAT) of ernstig verminderde leverfunctie (totaal bilirubine \geq 3 keer ULN en elke ASAT) (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 kinderen 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 voor 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 (bijvoorbeeld 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 moeten de serumelektrolyten binnen de normaalwaarde vallen. 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).

Tuberculose

Tuberculose, voornamelijk extrapulmonaal, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met Gavreto. Voor aanvang van de behandeling met Gavreto moeten patiënten daarom, in lijn met lokale aanbevelingen, beoordeeld worden op actieve en inactieve (latente) tuberculose. Bij patiënten met actieve of latente tuberculose moet een standaard antimycobacteriële behandeling worden gestart voordat begonnen wordt met Gavreto-behandeling.

Geneesmiddelinteracties

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

Gelijktijdige toediening van Gavreto met krachtige of matige 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, waaronder een barrièremethode, 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

CYP3A4-remmers en/of P-gp-remmers

P-gp-remmers: gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis pralsetinib van 200 mg met een enkelvoudige dosis cyclosporine van 600 mg (een P-gp- en zwak-matige CYP3A4-remmer) bij gezonde proefpersonen verhoogde de AUC_{0-∞} van pralsetinib met 81% en de C_{max} met 48%, in vergelijking met toediening van alleen 200 mg pralsetinib.

Een combinatie van P-gp- en krachtige CYP3A4-remmers: gelijktijdige toediening van 200 mg pralsetinib eenmaal daags met itraconazol 200 mg eenmaal daags (een P-gp-remmer en een krachtige CYP3A4-remmer) verhoogde de AUC_{0-∞} met 251% en C_{max} van pralsetinib met 84%, in vergelijking met toediening van alleen pralsetinib.

Gelijktijdige toediening van pralsetinib met P-gp- en/of krachtige of matige CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentratie van pralsetinib verhogen. Hierdoor kunnen bijwerkingen van pralsetinib vaker voorkomen. Gelijktijdige toediening van pralsetinib met de volgende remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.4):

- combinatie van P-gp-remmers en krachtige CYP3A4-remmers (zoals onder andere ketoconazol, itraconazol, cobicistat, claritromycine, ritonavir of saquinavir)
- krachtige CYP3A4-remmers (zoals onder andere telithromycine, troleandomycine, voriconazol, ceritinib, idelalisib, nefazodon, nelfinavir of grapefruitsap)
- matige CYP3A4-remmers (zoals onder andere aprepitant, ciprofloxacin, conivaptan, crizotinib, fluconazol, fluvoxamine, imatinib, isavuconazol of tofisopam)
- P-gp-remmers (zoals onder andere cyclosporine, carvedilol of kinidine)
- combinatie van P-gp-remmers en matige CYP3A4-remmers (zoals onder andere dronedarone, diltiazem, erytromycine of verapamil)

Verlaag de dosis van pralsetinib als het gelijktijdig gebruik met een van de hierboven genoemde remmers niet kan worden vermeden (zie rubriek 4.2).

Krachtige CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van pralsetinib met krachtige CYP3A4-inductoren kan de plasmaconcentratie van pralsetinib verlagen. Hierdoor kan de werkzaamheid van pralsetinib afnemen. Gelijktijdige toediening van 400 mg pralsetinib als een enkelvoudige dosis rifampicine van 600 mg eenmaal daags (een krachtige CYP3A4-inductor) verlaagde de AUC_{0-∞} van pralsetinib met 68% en de C_{max} met 30%. Daarom moet de gelijktijdige toediening van pralsetinib met krachtige CYP3A4-inductoren (zoals onder andere carbamazepine, fenytoïne, rifabutine, rifampicine en sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]) worden vermeden (zie rubriek 4.4).

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, waaronder een barrièremethode, 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 metabolieten 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 (53,0%), verhoogd ASAT (49,1%), neutropenie (46,7%), musculoskeletale pijn (44,4%), obstipatie (43,9%), vermoeidheid (42,2%), verhoogd ALAT (37,0%), leukopenie (37,0%) en hypertensie (35,0%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren: pneumonie (15,6%), pneumonitis (5,7%) en anemie (5,2%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen van graad 3 of hoger waren: anemie (22,4%), neutropenie (21,1%), hypertensie (17,6%), pneumonie (15,4%) en lymfopenie (17,4%).

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 46,7% van de patiënten die werden behandeld met Gavreto. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot dosisverlagingen waren: neutropenie (15,6%), anemie (10,6%), lymfopenie (7,2%), pneumonitis (5,7%), creatinefosfokinase in bloed verhoogd (5,2%), hypertensie (4,8%), leukopenie (4,6%) en vermoeidheid (4,1%).

Permanente staking van de behandeling vanwege bijwerkingen kwam voor bij 10,6% van de patiënten die werden behandeld met Gavreto. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot permanente staking van Gavreto waren pneumonie en pneumonitis (respectievelijk 2,6% en 2,2%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheidspopulatie omvat in totaal 540 patiënten, waaronder 281 patiënten met gevorderd NSCLC, evenals patiënten met andere solide tumoren (waaronder schildkliercarcinoom met RET-fusie en medullaire schildkliercarcinoom 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 = 540)

Systeem/orgaanklasse Bijwerkingen	Frequentie- categorie	Alle graden %	Graad 3- 4 %
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Pneumonie ¹	Zeer vaak	22,4	13,1
Urineweginfectie		14,8	4,4
Tuberculose ²	Soms	0,7	0,4
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie ³	Zeer vaak	53,0	22,4
Neutropenie ⁴		46,7	21,1
Leukopenie ⁵		37,0	8,9
Lymfopenie ⁶		26,9	17,4
Trombocytopenie ⁷		19,6	4,8
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Hypocalciëmie	Zeer vaak	23,1	3,9
Hyperfosfatemie		17,4	0,2
Hypoalbuminemie		14,8	-
Hypofosfatemie		13,0	6,7
Hyponatriëmie		12,2	4,4
Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn ⁸	Zeer vaak	18,0	0,6
Smaakstoornis ⁹		16,7	-
Bloedvataandoeningen			
Hypertensie ¹⁰	Zeer vaak	35,0	17,6
Bloedingen ¹¹		20,6	3,9
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			
Hoesten ¹²	Zeer vaak	28,1	0,6
Dyspneu		20,4	2,0
Pneumonitis ¹³		12,2	3,3
Maag-darmstelselaandoeningen			
Obstipatie	Zeer vaak	43,9	0,6
Diarree		33,1	3,1
Misselijkheid		19,6	0,2
Buikpijn ¹⁴		17,8	1,5
Droge mond		16,5	-
Braken		14,8	1,1
Stomatitis ¹⁵	Vaak	6,9	1,3
Lever- en galaandoeningen			
ASAT verhoogd *	Zeer vaak	49,1	6,9
ALAT verhoogd *		37,0	4,8
Hyperbilirubinemie ¹⁶		14,4	1,7
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Huiduitslag ¹⁷	Zeer vaak	19,1	-
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Pijn van het skeletspierstelsel ¹⁸	Zeer vaak	44,4	2,6
Creatinefosfokinase in bloed verhoogd		16,7	7,6
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid ¹⁹	Zeer vaak	42,2	4,1
Oedeem ²⁰		31,5	0,2
Pyrexie		27,8	1,5
Hartaandoeningen			
Verlenging van het QT-interval ²¹	Vaak	5,2	0,4
Nier- en urinewegaandoeningen			
Creatinine in bloed verhoogd	Zeer vaak	25,4	0,6

Systeem/orgaanklasse Bijwerkingen	Frequentie- categorie	Alle graden %	Graad 3- 4 %
Onderzoeken			
Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	Zeer vaak	12,0	1,5

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 In de meeste gevallen werd extrapulmonale tuberculose gemeld, zoals lymfeknooptuberculose, peritoneale tuberculose of niertuberculose

³ Dit omvat anemie, verlaagd hematocriet, verlaagd aantal rode bloedcellen, verlaagd hemoglobine, aplastische anemie

⁴ Dit omvat verlaagd aantal neutrofielen, neutropenie

⁵ Dit omvat verlaagd aantal witte bloedcellen, leukopenie

⁶ Dit omvat lymfopenie, verlaagd aantal lymfocyten

⁷ Dit omvat trombocytopenie, verlaagd aantal bloedplaatjes

⁸ Dit omvat hoofdpijn, spanningshoofdpijn

⁹ Dit omvat ageusie, dysgeusie

¹⁰ Dit omvat hypertensie, verhoogde bloeddruk

¹¹ 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

¹² Dit omvat hoesten, productieve hoest

¹³ Dit omvat pneumonitis, interstitiële longziekte

¹⁴ Dit omvat buikpijn, pijn bovenbuik

¹⁵ Dit omvat stomatitis, aften

¹⁶ Dit omvat verhoogd bilirubine in bloed, hyperbilirubinemie, verhoogd geconjugeerd bilirubine, verhoogd niet-geconjugeerd bilirubine in bloed

¹⁷ Dit omvat huiduitslag, maculopapuleuze uitslag, acneïforme dermatitis, erytheem, gegeneraliseerde uitslag, papuleuze uitslag, pustulaire uitslag, vlekkerige huiduitslag, erythematuze uitslag

¹⁸ Dit omvat skeletspierstelselpijn van de borst, myalgie, artralgie, pijn in extremiteit, nekpijn, skeletspierstelselpijn, rugpijn, botpijn, spinale pijn, stijfheid van het skeletspierstelsel

¹⁹ Dit omvat asthenie, vermoeidheid

²⁰ Dit omvat oedeem, zwelling aangezicht, perifere zwelling, perifeer oedeem, gezichtsoedeem, periorbitaal oedeem, ooglidooedeem, gegeneraliseerd oedeem, zwelling, gelokaliseerd oedeem

²¹ Dit omvat QT-verlenging op het elektrocardiogram, lang-QT-syndroom

* Bovendien, verhoging van transaminasen werd gerapporteerd in 3,7% (0,6% graad 3-4)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pneumonitis/ILD

Pneumonitis en ILD traden op bij 12,2% van de 540 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 16,1 weken.

Ernstige pneumonitis/ILD werd gemeld bij 5,7% van de patiënten, waaronder bijwerkingen van graad 3 (2,8%), 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 5,7% en permanente staking bij 2,2% van de patiënten vanwege ILD/pneumonitis. De mediane tijd tot herstel was 4,3 weken.

Hypertensie

Hypertensie (waaronder een verhoogde bloeddruk) trad op bij 35,0% van de 540 patiënten met NSCLC of andere solide tumoren, waaronder bijwerkingen van graad ≤ 2 bij 17,4% en van graad 3 bij

17,6% 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 (allen graad 3).

Dosisonderbreking vond plaats bij 8,0% van de patiënten, dosisverlaging bij 4,8% en bij één patiënt (0,2%) was het nodig om de dosis permanent te staken. De mediane tijd tot herstel was 4,0 weken.

Verhoging van transaminasen

Bij 49,1% van de 540 patiënten trad een verhoogd ASAT op, waaronder graad 3 of 4 bij 6,9% van de patiënten. Bij 37,0% van de patiënten trad een verhoogd ALAT op, waaronder graad 3 of 4 bij 4,8% van de patiënten. De mediane tijd tot eerste optreden van een verhoogd ASAT was 2,1 weken en van een verhoogd ALAT 3,5 weken.

Ernstige bijwerkingen van verhoogd ASAT en ALAT werden gemeld bij respectievelijk 0,7% en 0,6% van de patiënten.

Vanwege een verhoogd ASAT en ALAT vond dosisonderbreking plaats bij respectievelijk 5,0% en 3,9% van de patiënten. Verlaging van de dosis vond plaats bij respectievelijk 2,0% en 1,5%. Bij geen van de patiënten was het nodig om de dosis permanent te staken. De mediane tijd tot herstel was respectievelijk 6,0 weken en 5,1 weken voor een verhoogd ASAT en ALAT.

Bloedingen

Bloedingen traden op bij 20,6% van de 540 patiënten, waaronder gevallen van graad 3 bij 3,7% van de patiënten en graad 4 en met fatale afloop (graad 5) elk bij 1 patiënt (0,2%).

Ernstige bloedingen werden gemeld bij 3,9% van de patiënten.

Bij 17 patiënten (3,1%) was dosisonderbreking nodig. Dosisverlaging of permanente staking van de dosis vanwege bloedingen was bij respectievelijk 0,4% en 0,2% van de patiënten nodig.

Verlenging van het QT-interval

Verlenging van het QT-interval trad op bij 5,2% van de 540 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 (3,9%) en graad 2 bij 5 patiënten (0,9%). 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 66,1% van de 540 patiënten gedurende de mediane behandelingsduur van 15,9 maanden. De meest voorkomende (> 10%) meldingen waren pneumonie en blaasontsteking (respectievelijk 22,4% en 14,8%). Het merendeel van de infecties was mild (graad 1 of 2) en herstelde, ernstige infecties (graad \geq 3) traden op bij 30,4% van de patiënten (waaronder gevallen met fatale afloop bij 4,1%).

Ernstige infecties werden gemeld bij 18,5% van de patiënten. De meest voorkomende (> 2%) ernstige infecties waren pneumonie (15,6%), gevolgd door blaasontsteking (3,7%) en sepsis (3,7%). Bij het merendeel van patiënten met sepsis werd daarnaast ook pneumonie of een blaasontsteking gemeld.

Vanwege infectie vond dosisonderbreking plaats bij 12,8% van de patiënten (voornamelijk als gevolg van pneumonie [10,9%] en blaasontsteking [2,6%]). Dosisverlaging vanwege infecties vond plaats bij 3,7% van de patiënten (voornamelijk als gevolg van pneumonie [3,5%]). Bij 2,6% van de patiënten was het nodig de dosis permanent te staken vanwege infecties (voornamelijk als gevolg van pneumonie [2,6%]).

Ouderen

In het ARROW-onderzoek (N = 540) was 30,9% 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 (29,3% versus 18,8%). 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 (89,8% versus 78,3%).

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 via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

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-667-1.101 (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 geïnccludeerd. 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 281 patiënten met gevorderd RET-fusie-positief NSCLC die werden behandeld met een aanvangsdosis van 400 mg oraal eenmaal daags, waaronder 116 patiënten die geen eerdere behandeling hadden gehad en 141 patiënten die eerder chemotherapie op basis van platina hadden gehad. Op de laatste *cut off*-datum van de gegevens (4 maart 2022) was de mediane follow-up 24,1 maanden.

De demografische gegevens van de 281 patiënten waren: 54,1% vrouw, 46,3% wit, 45,6% Aziatisch, 3,6% Latijns-Amerikaans/Spaans en de mediane leeftijd was 60,0 jaar (spreiding: 26 tot 87 jaar) van wie 37,4% \geq 65 jaar oud. De meerderheid van de patiënten had een ECOG-score op baseline van 0 (29,5%) of 1 (68,0%), had gemetastaseerde ziekte (98,6%), had nooit gerookt (62,6%) of had vroeger gerookt (33,1%) en had adenocarcinoom (96,8%). Van de patiënten had 34,5% een voorgeschiedenis van hersenmetastasen. Voor de patiënten die eerder waren behandeld met chemotherapie op basis van platina (N = 141), 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 27,7% eerder multikinaseremmers (MKI's) en kreeg 48,9% eerder bestralingstherapie. Van de patiënten die geen eerdere systemische behandeling hadden gehad (N = 116), kreeg 15,5% eerdere bestralingstherapie.

RET-fusies werden geïdentificeerd bij 75,8% van de patiënten met NGS (36,7% weefselmonsters; 15,7% plasmamonsters; 23,5% monsters van onbekende afkomst), bij 15,3% met FISH, bij 6,0% met een onbekende methode en bij 2,8% met andere methoden. De meest voorkomende RET-fusiepartners waren KIF5B (70,1%) en CCDC6 (17,8%).

In tabel 4 staat een overzicht van de werkzaamheidsresultaten. De mediane tijd tot eerste respons was 1,8 maanden voor de totale populatie (spreiding: 0,9-20,5 maanden), als ook 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: 0,9-20,5 maanden).

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

Werkzaamheidsparameter	Totaal (N = 281)	Eerder behandeld met chemotherapie op basis van platina (N = 141)	Eerder behandeld met een systemische behandeling zonder platina als basis (N = 24)	Geen eerdere behandeling gehad (N = 116)
Totaal responspercentage (ORR)^a (95%-BI)	65,8% (60,0%; 71,4%)	59,6% (51,0%; 67,7%)	70,8% (48,9%; 87,4%)	72,4% (63,3%; 80,3%)
Complete respons, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Partiële respons, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Responsduur (DOR)	N = 185	N = 84	N = 17	N = 84
DOR, mediaan (95%-BI) in maanden	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; NB)	13,4 (9,4; 23,1)
Patiënten met DOR ≥ 6 maanden ^b , %	79,5%	81,0%	94,1%	75,0%

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

Er werd geen klinisch relevant verschil in de werkzaamheid gezien bij patiënten met een KIF5B- of CCDC6-fusiepartner. BICR-responspercentages waren: ORR = 68,5% (95%-BI: 61,5; 74,9) bij 197 patiënten met een KIF5B-fusiepartner en ORR = 72,0% (95%-BI: 57,5; 83,8) bij 50 patiënten met een CCDC6-fusiepartner.

In de werkzaamheidspopulatie was de CZS ORR dat centraal beoordeeld was (volgens RECIST v1.1) 53,2% (95%-BI: 26,6; 78,7); 3 patiënten (20%) hadden een complete respons (CR) en 5 patiënten (33,3%) hadden een partiële respons (PR).

Oudere patiënten

In het ARROW-onderzoek (N = 540) was 30,9% 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 longcarcinoom (kleincellig en niet-kleincellig longcarcinoom) (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 bij patiënten 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* 2.840 ng/ml en de gemiddelde oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC_{0-24u}) bij *steady state* was 40.100 u•ng/ml. De gemiddelde accumulatieverhouding 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 1.000 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-∞} (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 bij *steady state* is 255 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 13,4 uur na een enkelvoudige dosis van 400 mg (de aanbevolen dosis) pralsetinib en 17,9 uur na meervoudige doses van 400 mg pralsetinib.

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

In vitro-onderzoeken 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.

In vitro-onderzoeken met transportgeneesmiddel

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. *In vitro*-onderzoeken wijzen er ook op dat pralsetinib mogelijk een substraat van P-gp is in klinisch relevante concentraties (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Op basis van het populatie-farmacokinetische model werden er 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 verminderde leverfunctie, of licht tot matig verminderde nierfunctie (CL_{CR} 30 tot 89 ml/min geschat door middel van Cockcroft-Gault). Er zijn daarom geen dosisaanpassingen nodig bij de bovengenoemde speciale populaties. Het effect van een ernstig verminderde nierfunctie (CL_{CR} 15 tot 29 ml/min), terminale nierziekte ($CL_{CR} < 15$ ml/min) op de farmacokinetiek van pralsetinib is niet bekend (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

Na een enkelvoudige orale dosis van 200 mg pralsetinib was de piekblootstelling aan pralsetinib vergelijkbaar bij proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie (zoals gedefinieerd door *Child-Pugh*-criteria) in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie, met geometrisch gemiddelde ratio's (GMR) (90%-BI) van 98,6% (59,7; 163) voor C_{max} en 112% (65,4; 193) voor $AUC_{0-\infty}$. Bij proefpersonen met ernstig verminderde leverfunctie (zoals gedefinieerd door *Child-Pugh*-criteria) was $AUC_{0-\infty}$ ook vergelijkbaar met proefpersonen met een normale leverfunctie (85,8% [51,1; 144]). C_{max} was iets lager bij proefpersonen met een ernstig verminderde leverfunctie in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie, met een C_{max} GMR van 67,9% (35,3; 131). Ongebonden C_{max} ($C_{max,u}$) en $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty,u}$) waren enigszins hoger bij proefpersonen met een ernstig verminderde leverfunctie (zoals gedefinieerd door *Child-Pugh*-criteria) in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie, met een $C_{max,u}$ GMR van 129% (70,4; 236) en een $AUC_{0-\infty,u}$ GMR van 163% (98,7; 268). Er was geen duidelijke relatie tussen de C_{max} of $AUC_{0-\infty}$ en de *Child-Pugh* totaalscore of de componenten van de *Child-Pugh* score. Vergelijkbare farmacokinetische resultaten werden verkregen wanneer patiënten met een verminderde leverfunctie werden geclassificeerd volgens de NCI-ODWG-criteria.

Er zijn daarom geen dosisaanpassingen nodig bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering

In onderzoeken van maximaal 13 weken met ratten en Java-apen 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 (≥ 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 paarden met behandelde vrouwelijke ratten, 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 afzonderlijk onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling waarin mannelijke ratten die pralsetinib toegediend kregen, paarden met onbehandelde vrouwelijke ratten, werd de intra-uteriene overleving van de embryo's (gemiddelde worp-proporties van postimplantatieverlies en gemiddelde aantallen en worp-proporties van levensvatbare embryo's) niet beïnvloed door toediening van pralsetinib aan mannetjes bij het dosisniveau van 20 mg/kg (ongeveer 1,4 keer de menselijke blootstelling (AUC) bij de klinische dosis van 400 mg, op basis van toxicokinetische gegevens die in dit onderzoek werden verzameld). Bovendien werden in dit onderzoek geen aan pralsetinib gerelateerde effecten op de mannelijke voortplantingsprestatie (parings-, vruchtbaarheids- en zwangerschapsindexen) waargenomen.

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

Omhulsel van de capsule

Briljantblauw FCF (E133)
Hypromellose
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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Nederland

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
Datum van laatste verlenging: 15 september 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van pralsetinib verder te bevestigen bij de behandeling van volwassen patiënten met RET-fusie-positief gevorderd NSCLC, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van onderzoek BLU-667-2303, een gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek met pralsetinib versus standaard eerstelijnsbehandeling van RET-fusie-positief gemetastaseerd NSCLC.	31 december 2026

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Gavreto 100 mg harde capsules
pralsetinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 100 mg pralsetinib.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 harde capsules
90 harde capsules
120 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel uit het zakje in de fles niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Nederland

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

EU/1/21/1555/001 60 harde capsules
EU/1/21/1555/002 90 harde capsules
EU/1/21/1555/003 120 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

gavreto 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gavreto 100 mg harde capsules
pralsetinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 100 mg pralsetinib.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 harde capsules
90 harde capsules
120 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel uit het zakje in de fles niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. logo

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

EU/1/21/1555/001 60 harde capsules
EU/1/21/1555/002 90 harde capsules
EU/1/21/1555/003 120 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Gavreto 100 mg harde capsules pralsetinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Gavreto en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Gavreto en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Gavreto?

Gavreto is een middel tegen kanker dat de werkzame stof pralsetinib bevat.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Gavreto wordt gebruikt om volwassenen met een vorm van uitgezaaide longkanker te behandelen die 'niet-kleincellige longkanker' (NSCLC) heet, en waarbij een bepaalde verandering (herschikking) zit in het gen met de naam RET (*rearranged during transfection*). Dit middel wordt gebruikt als u niet eerder bent behandeld met een ander RET-remmend middel.

Hoe werkt dit middel?

Bij patiënten van wie de kanker wordt veroorzaakt door een gewijzigd RET-gen, zorgt de verandering in het gen ervoor dat het lichaam een abnormaal eiwit aanmaakt. Dit wordt een RET-fusie-eiwit genoemd. Het kan leiden tot ongecontroleerde groei van cellen en kanker. Gavreto remt de werking van RET-fusie-eiwitten en kan helpen om de groei van de longkanker te vertragen of te stoppen. Ook kan het helpen om de kanker kleiner te laten worden.

Heeft u vragen over hoe Gavreto werkt of waarom dit middel aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, als u:

- in het verleden problemen heeft gehad met uw longen of ademhaling, anders dan longkanker
- een hoge bloeddruk heeft gehad
- leverproblemen heeft gehad
- problemen met bloedingen heeft gehad.
- ooit tuberculose heeft gehad of nauw contact heeft gehad met iemand die tuberculose heeft of heeft gehad. Uw arts kan onderzoeken doen om te bepalen of u tuberculose heeft.

Gavreto kan bijwerkingen veroorzaken. Vertel het direct aan uw arts als u last krijgt van:

- **longontsteking (pneumonitis).** Tijdens de behandeling kan Gavreto een ernstige, levensbedreigende of dodelijke zwelling (ontsteking) van de longen veroorzaken. De klachten hiervan kunnen lijken op die van uw longkanker. Vertel het direct aan uw arts als u nieuwe klachten krijgt of als uw klachten erger worden. Dit zijn onder andere moeite met ademen, kortademigheid, hoesten met of zonder slijm, of koorts.
- **hoge bloeddruk (hypertensie).** Gavreto vergroot de kans op een hoge bloeddruk. Uw arts controleert uw bloeddruk voordat u begint met de behandeling, dan 1 week nadat u bent gestart met de behandeling en daarna indien nodig. Heeft u een hoge bloeddruk die niet goed onder controle is met bloeddrukverlagende middelen? Raadpleeg dan uw arts, omdat het belangrijk is ervoor te zorgen dat uw bloeddruk onder controle is voordat u begint met de behandeling met Gavreto.
- **leverproblemen (verhoging van transaminasen).** Uw arts doet bloedtests voor u begint met de behandeling, dan om de 2 weken in de eerste 3 maanden van uw behandeling en daarna indien nodig. Dit is om te controleren of u geen leverproblemen heeft terwijl u Gavreto inneemt. Vertel het direct aan uw arts als u last krijgt van een van de volgende klachten: gelige verkleuring van uw huid of het wit van uw ogen, pijn aan de rechterkant van uw buik, donkere verkleuring van urine, jeukende huid, minder eetlust hebben dan normaal, misselijkheid of overgeven, vermoeidheid, makkelijker een bloeding of een blauwe plek krijgen dan normaal.
- **problemen met bloedingen.** Er kunnen ernstige bloedingen voorkomen tijdens de behandeling met Gavreto. Vertel het uw arts direct als u één van de volgende klachten heeft: braken van bloed of braaksel dat eruit ziet als koffiedik, ophoesten van bloed of bloedstolsels, roze of bruine verkleuring van de urine, rode of zwarte (ziet eruit als teer) verkleuring van de ontlasting, ongewone bloedingen of blauwe plekken op de huid, een menstratiebloeding die heviger is dan normaal, ongebruikelijke vaginale bloeding, regelmatige bloedneuzen, slaperigheid of moeite hebben met wakker worden.
- **afwijkend hartfilmpje (ECG):** Gavreto kan ECG-afwijkingen veroorzaken. Er zal een hartfilmpje worden gemaakt voorafgaand aan en tijdens uw behandeling met Gavreto. Vertel het direct aan uw arts als u duizelig wordt of hartkloppingen krijgt, omdat dit klachten kunnen zijn van een ECG-afwijking.

Let op wat hierboven staat wanneer u Gavreto inneemt. Meer informatie vindt u in rubriek 4 onder 'Bijwerkingen'.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Gavreto is niet onderzocht bij kinderen of jongeren tot 18 jaar. Geef dit middel niet aan kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Gavreto nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Gavreto kan de manier waarop andere geneesmiddelen werken beïnvloeden en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen de manier waarop Gavreto werkt beïnvloeden.

Vertel het uw arts of apotheker voordat u Gavreto inneemt als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

De volgende geneesmiddelen kunnen de hoeveelheid van Gavreto in het bloed verhogen:

- sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van aids/hiv (zoals ritonavir, saquinavir, cobicistat)
- sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van infecties. Dit zijn onder andere geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties (antifungale middelen, zoals: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) en geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde typen bacteriële infecties (antibiotica, zoals claritromycine, erythromycine)
- sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van depressie (zoals fluvoxamine, nefazodon)
- sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk en onregelmatig hartritme (zoals verapamil, diltiazem)

De volgende geneesmiddelen kunnen de werking van Gavreto verminderen:

- geneesmiddelen die worden gebruikt om insulenen of aanvallen te stoppen (anti-epileptica, zoals: fenytoïne of carbamazepine)
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van tuberculose (zoals rifampicine, rifabutine)
- sint-janskruid, een kruidenmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie

Gavreto kan de werking van sommige andere geneesmiddelen beïnvloeden, waaronder:

- ciclosporine
- paclitaxel
- warfarine

De geneesmiddelen die hierboven staan genoemd hoeven niet de enige te zijn die de werking van Gavreto kunnen beïnvloeden.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U mag geen grapefruitsap drinken, of grapefruits of bittersinaasappelen (ook bekend als pomerans) eten tijdens de behandeling met Gavreto.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vrouwen en anticonceptie

Zorg ervoor dat u niet zwanger raakt wanneer u dit middel gebruikt. Als u zwanger kunt worden, moet u zeer effectieve anticonceptie (bijvoorbeeld een dubbele barrièremethode zoals een condoom en een pessarium) gebruiken tijdens de behandeling, en in ieder geval nog 2 weken nadat u met de behandeling bent gestopt. Gavreto kan de werking van hormonale anticonceptiemethoden

(bijvoorbeeld de pil) verminderen. Daarom wordt hormonale anticonceptie niet als zeer effectief gezien. Als hormonale anticonceptie het enige is wat u kunt gebruiken, moet dit samen met een condoom worden gebruikt.

Mannen en anticonceptie

Mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten tijdens de behandeling en in ieder geval nog 1 week na het stoppen met de behandeling effectieve anticonceptie, waaronder een barrièremethode, gebruiken.

Bespreek met uw arts wat de beste anticonceptiemethoden voor u en uw partner zijn.

Zwangerschap

Dit middel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het absoluut noodzakelijk is. U mag niet zwanger worden tijdens de behandeling met dit middel, omdat het schadelijk kan zijn voor uw ongeboren baby. Uw arts bespreekt de mogelijke risico's van het innemen van Gavreto tijdens de zwangerschap met u.

Uw arts controleert mogelijk of u zwanger bent voordat u begint met de behandeling met dit middel.

Borstvoeding

Vertel het aan uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te gaan geven. Het is niet bekend of Gavreto in de moedermelk terechtkomt. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit middel en ten minste nog 1 week na de laatste dosis. Praat met uw arts over de beste manier om uw baby te voeden tijdens deze periode.

Vruchtbaarheid

Het is mogelijk dat dit middel voor altijd uw vermogen om kinderen te krijgen zal beïnvloeden. Praat met uw arts over het laten invriezen van uw sperma of eicellen voordat u Gavreto gaat gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen. Door dit geneesmiddel kunt u last krijgen van vermoeidheid. Als dit gebeurt, mag u geen voertuigen besturen, niet fietsen en geen zware machines bedienen totdat uw klachten verdwenen zijn. Bespreek met uw arts of u voertuigen mag besturen of machines mag bedienen.

Gavreto bevat natrium

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 400 mg (4 capsules) in te nemen via de mond.

Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts uw dosis veranderen, uw behandeling tijdelijk stoppen of definitief stoppen. Verander uw dosis niet zelf en stop niet met het innemen van Gavreto, tenzij uw arts u heeft verteld om dit te doen.

Gavreto is voor oraal gebruik. Slik de capsules heel door met een glas water, op een lege maag. U mag in ieder geval niets eten in de twee uur vóór en één uur nadat u Gavreto heeft ingenomen.

Heeft u overgegeven nadat u een dosis Gavreto heeft ingenomen? Neem dan geen extra dosis. Neem de volgende dag uw normale dosis Gavreto in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u per ongeluk te veel capsules ingenomen? Neem dan direct contact op met uw arts. Misschien heeft u medische hulp nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Bent u vergeten uw dosis Gavreto in te nemen? Neem die dan in op dezelfde dag zodra u eraan denkt. Neem de volgende dag uw normale dosis Gavreto in.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstigste bijwerkingen

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vertel het uw arts direct als u een van de volgende bijwerkingen krijgt (zie ook rubriek 2):

- Nieuwe of erger wordende klachten van ademhalingsproblemen, kortademigheid of hoesten met of zonder slijm, of koorts.
- Hoge bloeddruk.
- Gelige verkleuring van de huid of het wit van de ogen, pijn aan de rechterkant van de buik, donkere verkleuring van de urine, jeukende huid, verminderde eetlust, misselijkheid of overgeven, moeheid, makkelijker een bloeding of een blauwe plek krijgen dan normaal (mogelijke klachten van leverproblemen).
- Bloedingen met klachten zoals ophoesten van bloed.

Overige bijwerkingen

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Longinfectie
- Blaasonsteking
- Bloedtest die afname van rode bloedcellen laat zien
- Bloedtest die afname van een soort witte bloedcellen laat zien (bijvoorbeeld: neutrofielen, lymfocyten)
- Bloedtest die afname van bloedplaatjes laat zien
- Bloedtest die toename of afname van mineralen in het bloed laat zien
- Veranderde smaak
- Hoofdpijn
- Verhoogde bloeddruk
- Bloedingen
- Longontsteking
- Hoesten
- Kortademigheid
- Verstopping (u kunt moeilijk of niet vaak poepen)

- Diarree
- Droge ogen, mond en huid
- Buikpijn
- Overgeven
- Gele verkleuring van huid en ogen
- Huiduitslag
- Botpijn of spierpijn
- Weinig energie
- Zwellingen (bijvoorbeeld van voeten, enkels, gezicht, ogen en gewrichten)
- Koorts
- Bloedtest die verandering laat zien in de hoeveelheid van een stof die door de lever wordt aangemaakt (aspartaat-aminotransferase (ASAT), alanine-aminotransferase (ALAT), alkalische fosfatase, bilirubine)
- Bloedtest die toename laat zien in de hoeveelheid van een belangrijke stof om de werking van de nieren te meten (creatinine)
- Bloedtest die toename laat zien in de hoeveelheid van een belangrijk enzym in het bloed voor de werking van spieren (creatininefosfokinase)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Pijnlijke zwelling en zweren in de mond
- Een afwijking op het hartfilmpje (verlenging van het QT-interval)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Tuberculose

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of vervalst (nagemaakt) lijkt te zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pralsetinib. Elke harde capsule bevat 100 mg pralsetinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - De inhoud van de capsule bevat: hypromellose, microkristallijne cellulose, gepregelatineerd zetmeel, natriumwaterstofcarbonaat, citroenzuur en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 'Gavreto bevat natrium').
 - Het omhulsel van de capsule bevat: briljantblauw FCF (E133), hypromellose en titaandioxide (E171).
 - De drukinkt bevat: schellak, propyleenglycol (E1520), kaliumhydroxide en titaandioxide (E171).

Hoe ziet Gavreto eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Gavreto 100 mg, harde capsules, zijn lichtblauwe ondoorzichtige harde capsules met in witte inkt 'BLU-667' gedrukt op de romp van de capsule en '100 mg' op de dop van de capsule.

Gavreto is beschikbaar in een plastic fles met een kindveilige dop met 60, 90 of 120 harde capsules en een zakje met droogmiddel. In elke doos zit één fles.

Laat het zakje met droogmiddel in de fles zitten. Het droogmiddel is een vochtopnemend middel in een zakje om de capsules te beschermen tegen vocht. Slik het zakje droogmiddel niet door.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Nederland

Fabrikant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Τηλ/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd