

GAVRETO® 100 mg Hartkapseln

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GAVRETO® 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Pralsetinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Hellblaue, opake Hartkapsel, Größe 0 (22 mm lang x 7 mm breit) mit dem Aufdruck „BLU-667“ auf dem Kapselunterteil und „100 mg“ auf dem Kapseloberteil in weißer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gavreto wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten

mit Rearranged-during-Transfection (RET)-Fusions-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt einzuleiten.

Die Auswahl der Patienten zur Behandlung des RET-Fusions-positiven, fortgeschrittenen NSCLC sollte auf einer validierten Testmethode basieren.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg Pralsetinib einmal täglich auf leeren Magen (siehe Art der Anwendung). Die Behandlung sollte bis zu einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Wenn es nach der Einnahme einer Dosis von Pralsetinib zu Erbrechen kommt, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern die Behandlung mit der nächsten vorgesehenen Dosis fortsetzen.

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis von Pralsetinib versäumt wurde, sollte der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich am selben Tag

nachholen. Am nächsten Tag sollte das gewohnte tägliche Dosierschema für Pralsetinib wieder aufgenommen werden.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Beim Auftreten von Nebenwirkungen kann in Abhängigkeit des Schweregrades und des klinischen Allgemeinzustands des Patienten eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.

Die Dosis kann in Schritten von 100 mg bis auf eine Minimaldosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden. Bei Patienten, die 100 mg oral einmal täglich nicht tolerieren, ist Gavreto dauerhaft abzusetzen.

In Tabelle 1 sind empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen angegeben.

Siehe Tabelle 1

Dosisanpassung bei Anwendung mit Cytochrom-P-450 (CYP)3A4- und/oder P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit einem der nachfolgenden Inhibitoren ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5):

- Kombinierte P-gp- und starke CYP3A4-Inhibitoren
- Starke CYP3A4-Inhibitoren
- Mäßige CYP3A4-Inhibitoren
- P-gp-Inhibitoren

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen für Gavreto bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease – ILD) (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1 oder 2	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bis zum Abklingen. Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis. Bei wiederkehrender Pneumonitis/ILD Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen.
	Grad 3 oder 4	Bei Pneumonitis/ILD Behandlung dauerhaft abbrechen.
Hypertonie	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bei Hypertonie von Grad 3, die trotz optimaler antihypertensiver Behandlung anhält. Wenn die Hypertonie unter Kontrolle gebracht wurde, Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis.
	Grad 4	Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen.
Erhöhte Transaminasewerte	Grad 3 oder 4	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto und Überwachung der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Alanin-Aminotransferase (ALT) einmal wöchentlich bis zum Abklingen auf Grad 1 oder zum Ausgangswert. Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis. Bei wiederkehrenden erhöhten Transaminasewerten von Grad 3 oder höher, Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen.
	Grad 3 oder 4	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bis zum Abklingen auf Grad 1. Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis. Bei lebensbedrohlichen oder wiederkehrenden schweren hämorrhagischen Ereignissen Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen.
QT-Verlängerung	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bei QTc-Intervallen > 500 ms, bis das QTc-Intervall wieder < 470 ms beträgt. Wiederaufnahme der Behandlung bei gleicher Dosis, wenn die Risikofaktoren, die die QT-Verlängerung verursachen, identifiziert und korrigiert wurden. Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis, falls andere Risikofaktoren, die die QT-Verlängerung verursachen, nicht identifiziert werden konnten.
	Grad 4	Behandlung mit Gavreto dauerhaft abbrechen, wenn der Patient/die Patientin lebensbedrohliche Arrhythmien hat.
Sonstige klinisch signifikante Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder 4	Unterbrechung der Behandlung mit Gavreto bis zur Besserung auf Grad ≤ 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis. Bei wiederkehrenden Nebenwirkungen von Grad 4 Behandlung dauerhaft abbrechen.

^a Nebenwirkungen eingestuft laut National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.03

GAVRETO® 100 mg Hartkapseln



- Kombinierte P-gp- und mäßige CYP3A4-Inhibitoren

Wenn die gleichzeitige Verabreichung mit einem der oben genannten Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die aktuelle Dosis von Pralsetinib gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 zu reduzieren. Nachdem der gleichzeitig verabreichte Inhibitor für 3 bis 5 Eliminationshalbwertszeiten des Inhibitors abgesetzt wurde, ist die Dosis von Pralsetinib wieder aufzunehmen, die vor der Anwendung des Inhibitors angewendet wurde.

Siehe Tabelle 2

Dosisanpassung bei Anwendung mit CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit starken oder mäßigen CYP3A4-Induktoren ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (Kreatinin-Clearance [Cl_{Cr}] 30 bis 89 ml/min, berechnet nach Cockcroft-Gault). Die Anwendung von Pralsetinib wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Cl_{Cr} 15 bis 29 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (Cl_{Cr} < 15 ml/min) nicht untersucht. Da die renale Elimination von Pralsetinib vernachlässigbar ist, ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Gesamtbilirubin \leq obere Grenze des Normalwerts [ULN] und AST > ULN oder Gesamtbilirubin > 1 bis $1,5 \times$ ULN und jede AST), mittelschwerer (Gesamtbilirubin > $1,5$ bis $3 \times$ ULN und jede AST) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > $3 \times$ ULN und jede AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Für Patienten über 65 Jahren werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pralsetinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Gavreto ist zum Einnehmen bestimmt. Die Hartkapseln sind im Ganzen mit einem Glas Wasser auf leeren Magen zu schlucken. Die Patienten sollten mindestens zwei Stunden vor und mindestens eine Stunde nach der Einnahme von Pralsetinib nichts essen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für Gavreto bei gleichzeitiger Verabreichung mit CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren

Aktuelle Dosis Gavreto	Empfohlene Dosis Gavreto	
	Kombinierte P-gp- und starke CYP3A4-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> • Starke CYP3A4-Inhibitoren • Mäßige CYP3A4-Inhibitoren • P-gp-Inhibitoren • Kombinierte P-gp- und mäßige CYP3A4-Inhibitoren
400 mg oral einmal täglich	200 mg oral einmal täglich	300 mg oral einmal täglich
300 mg oral einmal täglich	200 mg oral einmal täglich	200 mg oral einmal täglich
200 mg oral einmal täglich	100 mg oral einmal täglich	100 mg oral einmal täglich

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pneumonitis/ILD

Bei Patienten, die in klinischen Studien Pralsetinib erhielten, wurden schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Fälle von Pneumonitis/ILD beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die eine klinisch symptomatische Pneumonitis oder ILD aufwiesen, wurden von klinischen Studien ausgeschlossen.

Die Patienten sind darüber aufzuklären, sich umgehend an ihren Arzt zu wenden, um ihn über neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome zu informieren.

Patienten, bei denen akute oder sich verschlechternde Atemwegssymptome auftreten, die auf eine Pneumonitis/ILD hindeuten (z. B. Dyspnoe, Husten und Fieber), sollten untersucht werden, um andere mögliche Ursachen auszuschließen. Wenn eine Pneumonitis/ILD mit der Gabe von Pralsetinib in Zusammenhang stehen könnte, sollte abhängig vom Schweregrad der bestätigten Pneumonitis/ILD die Behandlung mit Gavreto unterbrochen, die Dosis reduziert oder dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie

Bei Patienten, die Pralsetinib in klinischen Studien erhielten, wurde Hypertonie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine behandlungsbedingte Hypertonie wurde in den meisten Fällen mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln behandelt.

Eine Behandlung mit Gavreto ist bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie nicht einzuleiten. Eine vorbestehende Hypertonie ist vor Beginn der Behandlung mit Gavreto ausreichend unter Kontrolle zu bringen. Eine Überwachung des Blutdrucks wird nach 1 Woche und danach mindestens monatlich sowie falls klinisch angezeigt empfohlen. Eine antihypertensive Behandlung ist entsprechend einzuleiten oder anzupassen. Abhängig vom Schweregrad der während der Behandlung mit Gavreto beobachteten Hypertonie ist die Behandlung zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung dauerhaft abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhte Transaminasewerte

Bei Patienten, die Pralsetinib in klinischen Studien erhielten, wurden schwere Fälle von erhöhten Transaminasewerten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

ALT und AST sind vor Beginn der Behandlung mit Gavreto zu überprüfen, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung und danach monatlich sowie falls klinisch indiziert. Abhängig vom Schweregrad der während der Behandlung mit Gavreto beobachteten erhöhten Transaminasewerte ist die Behandlung mit Gavreto zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung dauerhaft abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Hämorrhagische Ereignisse

Schwere, einschließlich tödliche, hämorrhagische Ereignisse können unter der Behandlung mit Gavreto auftreten. Bei Patienten mit lebensbedrohlichen oder wiederkehrenden schweren Blutungen ist die Behandlung mit Gavreto dauerhaft abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

QT-Verlängerung

Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei Patienten beobachtet, die Gavreto in klinischen Studien erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollten die Patienten vor Beginn der Behandlung mit Gavreto ein QTc-Intervall \leq 470 ms und Serum-Elektrolyte im Normalbereich aufweisen. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie sollten sowohl vor als auch während der Behandlung mit Gavreto korrigiert werden. Elektrokardiogramme (EKGs) und Serum-Elektrolyte sollten am Ende der ersten Woche und des ersten Monats der Behandlung mit Gavreto kontrolliert werden und danach regelmäßig, wie klinisch indiziert, auch in Abhängigkeit vom Vorhandensein anderer Risikofaktoren (z. B. interkurrente Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Begleitmedikationen).

Pralsetinib sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen oder QT-Intervall-Verlängerung in der Anamnese sowie bei Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren oder Arzneimittel, die bekanntermaßen mit QT/QTc-Verlängerung assoziiert sind, einnehmen.

Es kann erforderlich sein die Behandlung mit Gavreto zu unterbrechen, die Dosis anzupassen oder die Behandlung dauerhaft abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Tuberkulose

Tuberkulose, meist extrapulmonal, wurde bei Patienten berichtet, die Gavreto erhielten. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten auf aktive und inaktive („latente“) Tuberkulose gemäß den lokalen Empfehlungen untersucht werden. Bei Patienten mit aktiver oder latenter Tuberkulose ist vor Be-

ginn der Behandlung mit Gavreto eine antimykobakterielle Standardtherapie einzuleiten.

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Gavreto mit kombinierten P-gp-Inhibitoren und starken CYP3A4-Inhibitoren, P-gp-Inhibitoren, starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren oder kombinierten P-gp- und mäßigen CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden, da diese die Plasmakonzentration von Pralsetinib erhöhen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Gavreto mit starken oder mäßigen CYP3A4-Induktoren ist zu vermeiden, da diese die Plasmakonzentration von Pralsetinib erniedrigen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Fertilität und Schwangerschaft

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von Gavreto eine zuverlässige Verhütungsmethode, einschließlich einer Barrieremethode, anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während der Anwendung von Gavreto eine Schwangerschaft zu vermeiden. Bei Patientinnen ist während der Behandlung mit Pralsetinib eine hochwirksame, nicht-hormonelle Verhütungsmethode erforderlich, da unter Pralsetinib hormonelle Kontrazeptiva unwirksam sein können. Wenn eine hormonelle Verhütungsmethode unvermeidbar ist, sind Kondome in Kombination mit der hormonellen Verhütungsmethode zu verwenden. Eine zuverlässige Verhütungsmethode muss für mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren

P-gp-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg Pralsetinib mit einer Einzeldosis von 600 mg Cyclosporin (einem P-gp- und schwachen bis mäßigen CYP3A4-Inhibitor) erhöhte bei gesunden Probanden die $AUC_{0-\infty}$ von Pralsetinib um 81 % und die C_{max} um 48 % im Vergleich zu einer allein angewendeten Dosis von 200 mg Pralsetinib.

Kombinierte P-gp- und starke CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Pralsetinib einmal täglich mit Itraconazol 200 mg einmal täglich (einem P-gp- und starken CYP3A4-Inhibitor) erhöhte die $AUC_{0-\infty}$ von Pralsetinib um 251 % und die C_{max} um 84 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Pralsetinib.

Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit P-gp- und/oder starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Pralsetinib erhöhen, wo-

durch das Risiko für Nebenwirkungen durch Pralsetinib erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit den folgenden Arzneimitteln ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4):

- kombinierte P-gp- und starke CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Ketoconazol, Itraconazol, Cobicistat, Clarithromycin, Ritonavir oder Saquinavir)
- starke CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Telithromycin, Troleandomycin, Voriconazol, Ceritinib, Idelalisib, Nefazodon, Nelfinavir oder Grapefruitsaft)
- mäßige CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Aprepitant, Ciprofloxacin, Conivaptan, Crizotinib, Fluconazol, Fluvoxamin, Imatinib, Isavuconazol oder Tofisopam)
- P-gp-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Cyclosporin, Carvedilol oder Chinidin)
- kombinierte P-gp- und mäßige CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Dronedaron, Diltiazem, Erythromycin oder Verapamil)

Wenn die gleichzeitige Anwendung mit einem der oben genannten Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die aktuelle Dosis von Pralsetinib zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib mit starken CYP3A4-Induktoren kann die Plasmakonzentrationen von Pralsetinib verringern, was die Wirksamkeit von Pralsetinib verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Pralsetinib als Einzeldosis mit Rifampicin 600 mg einmal täglich (einem starken CYP3A4-Induktor) senkte die $AUC_{0-\infty}$ von Pralsetinib um 68 % und die C_{max} um 30 %. Deswegen ist die gleichzeitige Verabreichung von Pralsetinib mit starken CYP3A4-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Sensitive CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1-, MATE1- und MATE2-K-Substrate mit enger therapeutischer Breite

Die gleichzeitige Anwendung von Pralsetinib kann die Exposition mit sensitiven Substraten von CYP-Enzymen (CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C8) und Transportern (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 und MATE2-K) verändern. Die Anwendung von Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die Substrate dieser CYP-Enzyme und Transporter sind (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Cyclosporin, Paclitaxel und Warfarin), ist zu vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen und Männern

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, dass Pralsetinib den Fetus schädigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Vor Einleitung einer Behandlung mit Gavreto sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus festgestellt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis von Gavreto eine hochwirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von Gavreto eine wirksame Verhütungsmethode, einschließlich einer Barrieremethode, anwenden.

Patientinnen müssen angewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu informieren, wenn sie während der Einnahme von Gavreto schwanger werden oder eine Schwangerschaft vermutet wird.

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Pralsetinib bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Basierend auf seinem Wirkmechanismus und Ergebnissen aus Tierstudien, kann Pralsetinib bei Anwendung bei Schwangeren den Fetus schädigen.

Gavreto sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pralsetinib.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pralsetinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Gavreto und für 1 Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Pralsetinib auf die Fertilität vor.

Basierend auf nicht-klinischen Sicherheitsbefunden kann die Fertilität während der Behandlung mit Pralsetinib beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.3). Männer und Frauen sollten sich bezüglich des effektiven Erhalts der Fertilität vor der Behandlung Rat einholen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Gavreto hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vorsicht ist beim Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen von Maschinen geboten, da bei den Patienten während der Anwendung von Gavreto Ermüdung (Fatigue) auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Anämie (53,0%), erhöhte Aspartat-Aminotrans-



ferase (49,1 %), Neutropenie (46,7 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (44,4 %), Obstipation (43,9 %), Ermüdung (Fatigue) (42,2 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (37,0 %) Leukopenie (37,0 %) und Hypertonie (35,0 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Pneumonie (15,6 %), Pneumonitis (5,7 %) und Anämie (5,2 %).

Die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren Anämie (22,4 %), Neutropenie (21,1 %), Hypertonie (17,6 %), Pneumonie (15,4 %) und Lymphopenie (17,4 %).

Auf Grundlage der Daten aus klinischen Studien wurden Expositions-Wirkungs-Beziehungen für alle Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 bei höheren Dosierungen beobachtet. Dies war bei zunehmender Pralsetinib-Exposition mit einer kürzeren Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen assoziiert.

Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen erfolgten bei 46,7 % der Patienten, die mit Gavreto behandelt wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen führten, waren Neutropenie (15,6 %), Anämie (10,6 %), Lymphopenie (7,2 %), Pneumonitis (5,7 %), erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut (5,2 %), Hypertonie (4,8 %), Leukopenie (4,6 %) und Ermüdung (Fatigue) (4,1 %).

Zum dauerhaften Absetzen aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei 10,6 % der Patienten, die mit Gavreto behandelt wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Absetzen von Gavreto führten, waren Pneumonie und Pneumonitis (2,6 % bzw. 2,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitspopulation umfasst insgesamt 540 Patienten, darunter 281 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC sowie Patienten mit anderen soliden Tumoren (einschließlich RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom und RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom), die Pralsetinib in einer Anfangsdosis von 400 mg erhielten, siehe Abschnitt 5.1. Über alle Indikationen hinweg wurden keine klinisch relevanten Unterschiede im Sicherheitsprofil beobachtet.

Nebenwirkungen, die in der ARROW Studie bei Patienten berichtet wurden, die mit Gavreto behandelt wurden, sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt (Tabelle 3).

Häufigkeiten werden unter Verwendung der folgenden Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit und Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 3: Nebenwirkungen, die bei allen Patienten berichtet wurden, die mit 400 mg Gavreto in der ARROW Studie (N = 540) behandelt wurden

Systemorganklasse/ Nebenwirkungen	Häufigkeits- kategorie	Alle Grade %	Grade 3–4 %	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Pneumonie ¹	Sehr häufig	22,4	13,1	
Harnwegsinfektion		14,8	4,4	
Tuberkulose ²	Gelegentlich	0,7	0,4	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie ³	Sehr häufig	53,0	22,4	
Neutropenie ⁴		46,7	21,1	
Leukopenie ⁵		37,0	8,9	
Lymphopenie ⁶		26,9	17,4	
Thrombozytopenie ⁷		19,6	4,8	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Hypokalzämie	Sehr häufig	23,1	3,9	
Hyperphosphatämie		17,4	0,2	
Hypoalbuminämie		14,8	-	
Hypophosphatämie		13,0	6,7	
Hyponatriämie		12,2	4,4	
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen ⁸	Sehr häufig	18,0	0,6	
Geschmacksstörung ⁹		16,7	-	
Gefäßerkrankungen				
Hypertonie ¹⁰	Sehr häufig	35,0	17,6	
Blutung ¹¹		20,6	3,9	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Husten ¹²	Sehr häufig	28,1	0,6	
Dyspnoe		20,4	2,0	
Pneumonitis ¹³		12,2	3,3	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Obstipation	Sehr häufig	43,9	0,6	
Diarrhö		33,1	3,1	
Übelkeit		19,6	0,2	
Bauchschmerzen ¹⁴		17,8	1,5	
Mundtrockenheit		16,5	-	
Erbrechen		14,8	1,1	
Stomatitis ¹⁵		Häufig	6,9	1,3
Leber- und Gallenerkrankungen				
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase*	Sehr häufig	49,1	6,9	
Erhöhte Alanin-Aminotransferase*		37,0	4,8	
Hyperbilirubinämie ¹⁶		14,4	1,7	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Ausschlag ¹⁷	Sehr häufig	19,1	-	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ¹⁸	Sehr häufig	44,4	2,6	
Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut		16,7	7,6	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Ermüdung (Fatigue) ¹⁹	Sehr häufig	42,2	4,1	
Ödem ²⁰		31,5	0,2	
Pyrexie		27,8	1,5	
Herzkrankungen				
QT-Verlängerung ²¹	Häufig	5,2	0,4	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Erhöhtes Kreatinin im Blut	Sehr häufig	25,4	0,6	
Untersuchungen				
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Sehr häufig	12,0	1,5	

¹ einschließlich Pneumonie, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, Pneumonie durch Zytomegalievirus, atypischer Pneumonie, Lungeninfektion, Pneumonie durch Bakterien, Pneumonie durch Hämophilus, grippaler Pneumonie, Pneumonie durch Streptokokken, Pneumonia Moraxella, Pneumonie durch Staphylokokken, Pneumonie durch Pseudomonas, Pneumonie durch atypische Mykobakterien, Pneumonie durch Legionella

² die meisten Fälle berichteten über extrapulmonale Tuberkulose wie Lymphknotentuberkulose, Peritonealtuberkulose oder Nierentuberkulose

Fortsetzung der Tabelle

- ³ einschließlich Anämie, Hämatokrit erniedrigt, Erythrozytenzahl erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, aplastischer Anämie
- ⁴ einschließlich Neutrophilenzahl erniedrigt, Neutropenie
- ⁵ einschließlich Leukozytenzahl erniedrigt, Leukopenie
- ⁶ einschließlich Lymphopenie, Lymphozytenzahl erniedrigt
- ⁷ einschließlich Thrombozytopenie, Thrombozytenzahl erniedrigt
- ⁸ einschließlich Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerz
- ⁹ einschließlich Ageusie, Dysgeusie
- ¹⁰ einschließlich Hypertonie, Blutdruck erhöht
- ¹¹ einschließlich 39 bevorzugte Begriffe aus dem SMQ Blutung (ausgenommen Laborbegriffe) eng, unter Ausschluss von Begriffen im Zusammenhang mit invasiver Arzneimittelgabe, Begriffen im Zusammenhang mit Ruptur, disseminierter intravasaler Koagulopathie, Begriffen im Zusammenhang mit traumatischen Blutungen und Begriffen im Zusammenhang mit Blutungen die mit Schwangerschaft, Geburt oder Neugeborenen assoziiert sind
- ¹² einschließlich Husten, Husten mit Auswurf
- ¹³ einschließlich Pneumonitis, interstitieller Lungenerkrankung
- ¹⁴ einschließlich Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen
- ¹⁵ einschließlich Stomatitis, aphthösem Ulkus
- ¹⁶ einschließlich Bilirubin im Blut erhöht, Hyperbilirubinämie, Bilirubin konjugiert erhöht, Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht
- ¹⁷ einschließlich Ausschlag, makulopapulösem Ausschlag, akneiformer Dermatitis, Erythem, generalisiertem Ausschlag, papulösem Ausschlag, pustulösem Ausschlag, makulösem Ausschlag, erythematösem Hautausschlag
- ¹⁸ einschließlich Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Myalgie, Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Nackenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Wirbelsäulenschmerz, muskuloskelettaler Steifigkeit
- ¹⁹ einschließlich Asthenie, Ermüdung (Fatigue)
- ²⁰ einschließlich Ödem, Gesichtsschwellung, peripheres Ödem, peripherem Ödem, Gesichtsschwellung, Periorbitalödem, Augenlidödem, generalisiertem Ödem, Schwellung, lokalisiertem Ödem
- ²¹ einschließlich QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm, Long-QT-Syndrom
- * zusätzlich wurden bei 3,7 % erhöhte Transaminasewerte berichtet (0,6 % Grade 3–4)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pneumonitis/ILD

Pneumonitis und ILD traten bei 12,2 % der 540 Patienten mit NSCLC oder anderen soliden Tumoren auf, die an der ARROW Studie teilnahmen und Gavreto erhielten (siehe Abschnitt 4.4). Bei den Patienten, die eine Pneumonitis/ILD hatten, betrug die Zeit bis zum Auftreten im Median 16,1 Wochen.

Schwerwiegende Fälle von Pneumonitis/ILD wurden bei 5,7 % der Patienten festgestellt, einschließlich Ereignissen von Grad 3 (2,8 %), Grad 4 (0,6 %) und ein fatales Ereignis (Grad 5) (0,2 %).

In klinischen Studien konnte die Mehrzahl der Patienten mit Pneumonitis von Grad 1 oder Grad 2 nach Dosisunterbrechung und Dosisreduktion die Behandlung ohne wiederkehrende Pneumonitis/ILD fortsetzen. Aufgrund der Pneumonitis/ILD war bei 8,9 % eine Dosisunterbrechung, bei 5,7 % eine Dosisreduktion und bei 2,2 % der Patienten ein dauerhafter Abbruch erforderlich. Die Zeit bis zum Abklingen der Pneumonitis/ILD betrug im Median 4,3 Wochen.

Hypertonie

Hypertonie (einschließlich erhöhtem Blutdruck) trat bei 35,0 % der 540 Patienten mit NSCLC oder anderen soliden Tumoren auf, einschließlich Ereignissen von Grad ≤ 2 bei 17,4 % und Ereignissen von Grad 3 bei 17,6 % der Patienten. Es wurden keine Ereignisse von Grad 4 oder 5 berichtet. Bei Patienten mit Hypertonie betrug die Zeit bis zu deren Auftreten im Median 2,1 Wochen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen mit Hypertonie wurden bei 1,3 % aller Patienten berichtet (alle Ereignisse waren von Grad 3).

Eine Dosisunterbrechung trat bei 8,0 % der Patienten auf, eine Dosisreduktion bei 4,8 %, und bei einem Patienten (0,2 %) war ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Die Zeit bis zum Abklingen betrug im Median 4,0 Wochen.

Erhöhte Transaminasewerte

Erhöhte AST-Werte traten bei 49,1 % der 540 Patienten auf, einschließlich Ereignissen von Grad 3 oder 4 bei 6,9 % der Patienten. Erhöhte ALT-Werte traten bei 37,0 % der Patienten auf, einschließlich Ereignissen von Grad 3 oder 4 bei 4,8 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten erhöhter AST-Werte betrug 2,1 Wochen und bis zum Auftreten erhöhter ALT-Werte 3,5 Wochen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen erhöhter AST- und ALT-Werte wurden bei 0,7 % bzw. 0,6 % aller Patienten berichtet.

Bei 5,0 % bzw. 3,9 % der Patienten wurde aufgrund erhöhter AST- bzw. ALT-Werte eine Dosisunterbrechung und bei 2,0 % bzw. 1,5 % der Patienten eine Dosisreduktion berichtet. Bei keinem Patienten war eine dauerhafte Dosisunterbrechung erforderlich. Die Zeit bis zum Abklingen der erhöhten AST- und ALT-Werte betrug im Median 6,0 bzw. 5,1 Wochen.

Hämorrhagische Ereignisse

Hämorrhagische Ereignisse traten bei 20,6 % der 540 Patienten auf, davon bei 3,7 % der Patienten Ereignisse von Grad 3 und bei jeweils einem Patienten (0,2 %) ein Ereignis von Grad 4 und ein tödliches Ereignis (Grad 5).

Schwerwiegende Nebenwirkungen in Form von Blutungen wurden bei 3,9 % der Patienten berichtet.

Bei siebzehn Patienten (3,1 %) war eine Dosisunterbrechung erforderlich. Bei 0,4 % der Patienten kam es zu einer Dosisreduktion

und bei 0,2 % zu einem dauerhaften Absetzen der Dosis aufgrund von Blutungen.

QT-Verlängerung

Eine QT-Verlängerung trat bei 5,2 % der 540 Patienten mit NSCLC oder anderen soliden Tumoren auf. Bei 2 Patienten (0,4 %) wurde das Ereignis als schwerwiegend bewertet. Bei der Mehrzahl der Patienten traten nicht-schwere Ereignisse auf – d. h. Grad 1 bei 21 (3,9 %) und Grad 2 bei 5 Patienten (0,9 %). Bei zwei Patienten (0,4 %) traten Ereignisse von Grad 3 in Form einer QT-Verlängerung im EKG auf, die beide abklangen. Es gab keine lebensbedrohlichen oder tödlichen QT-Verlängerungen. Bei drei Patienten (0,6 %) trat ein Ereignis auf, das zum Stichtag der Datenerhebung nicht abgeklungen war. Dosisreduktionen oder -unterbrechungen waren bei jeweils zwei Patienten mit QT-Verlängerung im EKG erforderlich. Kein Ereignis mit QT-Verlängerung führte zum dauerhaften Absetzen von Pralsetinib.

Infektionen

Infektionen traten häufig bei 66,1 % der 540 Patienten während des medianen Behandlungszeitraums von 15,9 Monaten auf. Am häufigsten (> 10 %) wurden Pneumonie und Harnwegsinfektion berichtet (22,4 % bzw. 14,8 %). Die Mehrzahl der Infektionen war leicht (Grad 1 oder 2) und klang ab; schwere Infektionen (Grad ≥ 3) traten bei 30,4 % der Patienten auf (wobei bei 4,1 % tödliche Ereignisse berichtet wurden).

Infektionen, die als schwerwiegend berichtet wurden, traten bei 18,5 % der Patienten auf. Die häufigste (> 2 %) schwerwiegende Infektion war Pneumonie (15,6 %), gefolgt von Harnwegsinfektion (3,7 %) und Sepsis (3,7 %). Bei der Mehrzahl der Patienten mit Sepsis wurde gleichzeitig eine Pneumonie oder eine Harnwegsinfektion berichtet.

Dosisunterbrechung aufgrund von Infektionen trat bei 12,8 % der Patienten auf (hauptsächlich aufgrund von Pneumonie [10,9 %] und Harnwegsinfektion [2,6 %]). Die Dosis wurde bei 3,7 % der Patienten aufgrund von Infektionen reduziert (hauptsächlich aufgrund von Pneumonie [3,5 %]). Ein dauerhafter Abbruch der Behandlung war bei 2,6 % der Patienten aufgrund von Infektionen erforderlich (hauptsächlich aufgrund von Pneumonie [2,6 %]).

Ältere Patienten

In der ARROW Studie (N = 540) waren 30,9 % der Patienten ≥ 65 Jahre alt. Im Vergleich zu jüngeren Patienten (< 65) berichteten mehr Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Abbrechen der Behandlung führten (29,3 % versus 18,8 %). Von den häufig gemeldeten Ereignissen mit höherer Inzidenz bei älteren Patienten (≥ 65) weist die Hypertonie den größten Unterschied im Vergleich zu Patienten < 65 Jahren auf. Jedoch tritt Hypertonie auch erwartungsgemäß häufiger in der älteren Bevölkerung auf. Ältere Patienten berichteten mehr Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher im Vergleich zu jüngeren Patienten (89,8 % versus 78,3 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

GAVRETO® 100 mg Hartkapseln



Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen keine Berichte von Überdosierung mit Pralsetinib in klinischen Studien vor. Die maximale Dosis von Pralsetinib, die klinisch untersucht wurde, betrug 600 mg oral einmal täglich. Die bei dieser Dosis beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit dem Sicherheitsprofil von 400 mg einmal täglich überein (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung

Für eine Überdosierung von Gavreto gibt es kein bekanntes Antidot. Bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte die Behandlung mit Gavreto unterbrochen und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Pralsetinib und der starken Proteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Elimination von Pralsetinib führt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX23.

Wirkmechanismus

Pralsetinib ist ein potenter Proteinkinase-Inhibitor, der selektiv gegen onkogene RET-Fusionen (KIF5B-RET und CCDC6-RET) gerichtet ist. Bei NSCLC stellen die RET-Fusionen einen der wesentlichen onkogenen Treiber dar. Pralsetinib hemmt *in vitro* mehrere onkogene RET-Fusionen potenter als *Off-Target*-Kinasen in klinisch relevanten Konzentrationen (z. B. 81-fach höhere Selektivität gegenüber VEGFR2). Pralsetinib entfaltet Anti-Tumor-Aktivität in kultivierten Zellen und Tumorimplantations-Tiermodellen, die mehrere Tumortypen mit onkogenen RET-Fusionen repräsentierten (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Das Potenzial von Pralsetinib für eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei 34 Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren untersucht, denen in einer formalen EKG-Substudie 400 mg einmal täglich verabreicht wurde.

Bei Patienten, die Pralsetinib in der ARROW Studie erhielten, wurde über QT-Verlängerung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher können bei Patienten, die mit Pralsetinib be-

handelt werden, eine Dosisunterbrechung oder -anpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Gavreto wurde in der Studie BLU-667-1101 (ARROW), einer multizentrischen, nicht randomisierten, unverblindeten klinischen Multikohortenstudie der Phase I/II, bei Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC untersucht. Die Studie umfasste in getrennten Kohorten Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie eine Krankheitsprogression entwickelten, sowie Patienten, bei denen es nach vorheriger anderer Therapie (nicht-platinbasiert) zu einer Progression gekommen war oder die bisher keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Studie war zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht abgeschlossen.

Alle Patienten mit NSCLC mussten eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung mit messbarer Erkrankung nach *Response Evaluable Criteria in Solid Tumours* (RECIST) Version 1.1 (v1.1) haben und eine durch lokale Testung (*Next Generation Sequencing* [NGS], *Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung* [FISH], andere) ermittelte RET-Fusion aufweisen. Es wurden Patienten mit asymptomatischen Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS), einschließlich Patienten mit stabiler oder abnehmender Steroidanwendung innerhalb von 2 Wochen vor Studieneintritt, eingeschlossen. Per Protokoll wurden folgende Patienten ausgeschlossen: Patienten, die eine bekannte primäre Treiberalteration aufwiesen, die nicht auf RET-Fusionen zurückgeht, Patienten mit verlängertem QT-Syndrom oder Torsades de pointes in der Vorgeschichte oder verlängertem QT-Syndrom in der Familienanamnese, mit klinisch symptomatischer Pneumonitis und jeder vorangegangenen oder laufenden klinisch bedeutsamen medizinischen Erkrankung, die die Sicherheit des Patienten beeinflussen könnte.

Der primäre Parameter für die Wirksamkeit war die Gesamtansprechrate (*overall response rate* – ORR) gemäß RECIST v1.1, beurteilt mittels einer verblindeten, unabhängigen, zentralen Überprüfung (*Blinded Independent Central Review* – BICR). Sekundäre Parameter für die Wirksamkeit schlossen die Dauer des Ansprechens (*duration of response* – DOR), das progressionsfreie Überleben (*progression free survival* – PFS) und das Gesamtüberleben (*overall survival* – OS) ein.

RET-Fusions-positive NSCLC-Gesamtpopulation

Die Wirksamkeitspopulation bestand aus 281 Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer Anfangsdosis von 400 mg oral einmal täglich behandelt wurden, darunter 116 behandlungsnaive und 141 Patienten, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten. Zum letzten Stichtag der Datenerhebung (4. März 2022) betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 24,1 Monate.

Die 281 Patienten wiesen folgende demografische Charakteristika auf: 54,1 % weib-

lich, 46,3 % Weiße, 45,6 % Asiaten, 3,6 % hispanisch oder lateinamerikanischer Herkunft, medianes Alter 60,0 Jahre (Bereich: 26 bis 87) mit 37,4 % \geq 65 Jahre. Die Mehrzahl der Patienten hatte vor Therapiebeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 (29,5%) oder 1 (68,0%), eine metastasierte Erkrankung (98,6%), war lebenslang Nichtraucher (62,6%) oder ehemaliger Raucher (33,1%) und hatte ein Adenokarzinom (96,8%). Bei 34,5% der Patienten wurden Hirnmetastasen in der Anamnese festgestellt. Die Patienten, die mit einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden ($n = 141$), erhielten im Median 2 vorherige Therapielinien (Bereich: 1–8). Zusätzlich zu einer platinbasierten Chemotherapie erhielten 40,4% der Patienten PD-1/PD-L1-Inhibitoren, 27,7% Multikinase-Inhibitoren (MKIs) und 48,9% eine vorherige Strahlentherapie. 15,5% der systemisch behandlungsnaiven Patienten ($n = 116$) erhielten eine vorherige Strahlentherapie. RET-Fusionen wurden bei 75,8% der Patienten mittels NGS nachgewiesen (36,7% Tumorproben; 15,7% Plasmaproben, 23,5% unbekannt), bei 15,3% mittels FISH, bei 6,0% unbekannt und bei 2,8% mit anderen Methoden. Die häufigsten RET-Fusionspartner waren KIF5B (70,1%) und CCDC6 (17,8%).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen betrug für die Gesamtpopulation 1,8 Monate (Bereich: 0,9–20,5 Monate), genauso wie für Patienten mit vorheriger platinbasierter Chemotherapie (Bereich: 1,3–11,4 Monate) und behandlungsnaive Patienten (Bereich: 0,9–20,5 Monate).

Siehe Tabelle 4

Bei Patienten mit einem KIF5B- oder CCDC6-Fusionspartner wurde kein klinisch relevanter Unterschied in der Wirksamkeit gesehen. Die BICR-Ansprechraten waren: ORR = 68,5% [95%-KI: 61,5; 74,9] bei 197 Patienten mit einem KIF5B-Fusionspartner; und ORR = 72,0% [95%-KI: 57,5; 83,8] bei 50 Patienten mit einem CCDC6-Fusionspartner.

In der Wirksamkeitspopulation betrug die ZNS-ORR nach zentraler Bewertung (gemäß RECIST v1.1) 53,3% (95%-KI: 26,6; 78,7); 3 Patienten (20,0%) hatten eine CR und 5 Patienten (33,3%) eine PR.

Ältere Patienten

In der ARROW Studie ($N = 540$) waren 30,9% der Patienten mindestens 65 Jahre alt. Im Vergleich zu jüngeren Patienten wurden keine grundlegenden Unterschiede in Pharmakokinetik, Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Gavreto eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Lungenkarzinom (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).



GAVRETO[®] 100 mg Hartkapseln

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC (ARROW) (Wirksamkeitspopulation)

Wirksamkeitsparameter	Gesamt (n = 281)	Vorbehandlung mit platinbasierter Chemotherapie (n = 141)	Vorbehandlung mit systemischer, nicht platinbasierter Behandlung (n = 24)	Behandlungsnaiv (n = 116)
Gesamtansprechrates (ORR)^a (95%-KI)	65,8 % (60,0 %; 71,4 %)	59,6 % (51,0 %; 67,7 %)	70,8 % (48,9 %; 87,4 %)	72,4 % (63,3 %; 80,3 %)
Vollständiges Ansprechen, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Partielles Ansprechen, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Dauer des Ansprechens (DOR)	n = 185	n = 84	n = 17	n = 84
DOR, Median (95%-KI) in Monaten	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; NE)	13,4 (9,4; 23,1)
Patienten mit DOR ≥ 6 Monate ^b , %	79,5 %	81,0 %	94,1 %	75,0 %

NE = Nicht erreicht

^a Bestätigte Gesamtansprechrates bewertet mittels BICR

^b Berechnet anhand des Anteils der Patienten mit Ansprechen mit einer beobachteten Ansprechdauer von mindestens 6 Monaten

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei den Patienten stiegen die C_{max} und die AUC von Pralsetinib inkonsistent über den Dosisbereich von 60 mg bis 600 mg einmal täglich (entspricht dem 0,15- bis 1,5-Fachen der empfohlenen Dosis) an. Die Pharmakokinetik war bei gesunden Freiwilligen im Dosisbereich von 200 mg und 400 mg linear. Die Plasmakonzentrationen von Pralsetinib erreichten nach 3 bis 5 Tagen den *Steady State*.

Bei der empfohlenen Dosis von 400 mg einmal täglich im Nüchternzustand betrug die C_{max} von Pralsetinib im *Steady State* 2 840 ng/ml und die mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-24h}) 40 100 h•ng/ml. Das mittlere Kumulationsverhältnis betrug nach wiederholter Gabe etwa das 2-Fache.

Resorption

Die mediane Zeit bis zur maximalen Konzentration (T_{max}) reichte von 2,0 bis 4,0 Stunden nach Einzeldosen von 60 mg bis 600 mg (entspricht dem 0,15- bis 1,5-Fachen der zugelassenen empfohlenen Dosis). Die absolute Bioverfügbarkeit von Pralsetinib wurde nicht bestimmt.

Einfluss von Nahrung

Nach der Verabreichung einer Einzeldosis von 200 mg Gavreto zu einer fettreichen Mahlzeit (ungefähr 800 bis 1 000 Kalorien mit 50 bis 60 % der Kalorien aus Fett), stieg die mittlere (90%-KI) C_{max} von Pralsetinib um 104 % (65 %, 153 %), die mittlere (90%-KI) $AUC_{0-\infty}$ um 122 % (96 %, 152 %) an, und die mediane T_{max} wurde von 4 auf 8,5 Stunden verzögert, im Vergleich zum Nüchternzustand.

Verteilung

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Pralsetinib im *Steady State* beträgt 255 l. Die Plasma-Proteinbindung von Pralsetinib liegt bei 97,1 % und ist unabhängig von der Konzentration. Das Blut/Plasma-Verhältnis beträgt 0,6 bis 0,7.

Biotransformation

Pralsetinib wird *in vitro* hauptsächlich durch CYP3A4 und UGT1A4 und in geringerem Umfang durch CYP2D6 und CYP1A2 metabolisiert.

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von annähernd 310 mg radiomarkiertem Pralsetinib an gesunde Probanden wurden die durch Oxidation (M531, M453, M549b) und Glucuronidierung (M709) gebildeten Metaboliten von Pralsetinib nur in kleinen Mengen (~ 5 %) nachgewiesen.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Pralsetinib im Plasma betrug nach einer Einzeldosis von 400 mg (die empfohlene Dosis) Pralsetinib 13,4 Stunden und nach multiplen Dosen von 400 mg Pralsetinib 17,9 Stunden. Die mittlere scheinbare orale Clearance (CL/F) von Pralsetinib im *Steady State* beträgt 9,9 l/h.

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von radiomarkiertem Pralsetinib an gesunde Probanden wurden 72,5 % der radioaktiven Dosis in den Fäzes (66 % unverändert) und 6,1 % im Urin (4,8 % unverändert) wiedergefunden.

In-vitro-Studien mit CYP-Substraten

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Pralsetinib in klinisch relevanten Konzentrationen ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A4/5 ist. Pralsetinib könnte in klinisch relevanten Konzentrationen das Potenzial haben, CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4/5 zu hemmen oder zu induzieren.

In-vitro-Studien mit Arzneimitteltransportern

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Pralsetinib das Potenzial haben könnte, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 und MATE2-K in klinisch relevanten Konzentrationen zu hemmen. *In-vitro*-Stu-

dien weisen ebenfalls darauf hin, dass Pralsetinib in klinisch relevanten Konzentrationen ein potenzielles Substrat von P-gp sein könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse wurden, bezogen auf Alter (19 bis 87 Jahre), Geschlecht, ethnische Abstammung (Weiße, Schwarze oder Asiaten), Körpergewicht (34,9 bis 128 kg), leichte Leberfunktionsstörung oder leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung (nach Cockcroft-Gault berechnete Cl_{Cr} 30 bis 89 ml/min), keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Pralsetinib beobachtet. Daher sind bei den oben genannten besonderen Patientengruppen keine Dosisanpassungen erforderlich. Der Einfluss von schwerer Nierenfunktionsstörung (Cl_{Cr} 15 bis 29 ml/min) und terminaler Niereninsuffizienz (Cl_{Cr} < 15 ml/min) auf die Pharmakokinetik von Pralsetinib ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Nach einer oralen Einzeldosis von 200 mg Pralsetinib war die maximale Pralsetinib-Exposition bei Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (definiert anhand der Child-Pugh-Kriterien) vergleichbar zu der von Probanden mit normaler Leberfunktion, mit geometrischen Mittelwerten (GMR – *geometric mean ratios*) (90%-KI) von 98,6 % (59,7; 163) für C_{max} und 112 % (65,4; 193) für $AUC_{0-\infty}$. Bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (definiert anhand der Child-Pugh-Kriterien) war die $AUC_{0-\infty}$ im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion ebenfalls vergleichbar (85,8 % [51,0; 144]). Die C_{max} war bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung etwas niedriger als bei Probanden mit normaler Leberfunktion, mit einem C_{max} -GMR von 67,9 % (35,3; 131). Die ungebundene C_{max} ($C_{max,u}$) und $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty,u}$) waren etwas höher bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (definiert anhand der Child-Pugh-Kriterien) verglichen zu Probanden mit normaler Leberfunktion, mit einem $C_{max,u}$ GMR von 129 % (70,4; 236) und $AUC_{0-\infty,u}$ GMR von 163 % (98,7; 268). Es bestand kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der C_{max} oder der $AUC_{0-\infty}$ und dem Child-Pugh-

Gesamtwert oder den Komponenten des Child-Pugh-Wertes. Vergleichbare PK-Ergebnisse wurden erzielt, wenn die Probanden mit Leberfunktionsstörung nach den NCI-ODWG-Kriterien klassifiziert wurden.

Daher ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien mit einer Dauer von bis zu 13 Wochen an Ratten und Javaneraffen umfassten die primären Befunde bei Expositionen, die mit den *Steady-State*-Expositionen (AUC) bei einer Gabe von 400 mg einmal täglich bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC vergleichbar sind, physische Dysplasie bei der Ratte (2-fache Spanne) und hämatologische Effekte (1-fache Spanne) bei beiden Spezies. Weitere unerwünschte Befunde bei höheren Expositionen umfassten degenerative Veränderungen der männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane (2-fache Spanne) und eine Erhöhung des Phosphats im Blut mit einhergehender Mineralisierung in den Weichteilen von Ratten (\geq 2-fache Spanne) sowie Myokardblutungen bei Ratten (4,4-fache Spanne). Ein erhöhter Blutdruck wurde bei Ratten nach einer Einzeldosis von 25 mg/kg (2-fach) beobachtet. Der *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) von Pralsetinib lag in den 13-wöchigen Studien bei beiden Spezies bei 10 mg/kg/Tag, was einer 1-fachen Expositionsspanne (AUC) relativ zu den Expositionen beim Menschen entspricht.

Hinsichtlich der lokalen Exposition und Toxizität gab es bei beiden Spezies bis zur NOAEL-Dosis von 10 mg/kg (0,9-fache humane Spanne) keine Hinweise auf gastrointestinale Störungen. Bei höheren Dosen wurden bei Affen gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen beobachtet.

Embryotoxizität/Teratogenität

In einer Studie zur embryo-fetalen Entwicklung war die Verabreichung von Pralsetinib an Ratten während der Phase der Organogenese, in Expositionen unter der humanen klinischen *Steady-State*-Exposition (AUC) bei 400 mg einmal täglich, teratogen und embryotoxisch. Missbildungen, sowohl viszeraler (hauptsächlich Niere und Harnleiter) als auch skelettaler Natur (Wirbel-, Rippen-, Rippenknorpel- und zentrale Wirbelanomalien), wurden bei etwa dem 0,2-Fachen der humanen Exposition beobachtet. Postimplantationsverluste traten beim 0,5-Fachen der humanen Exposition auf und stiegen beim 1,5-Fachen der humanen Exposition auf eine Inzidenz von 100 % an.

Reproduktionstoxizität

In einer speziellen Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung, die mit männlichen behandelten Ratten, welche mit weiblichen behandelten Ratten gepaart wurden, durchgeführt wurde, hatte Pralsetinib keine Wirkungen auf das männliche oder weibliche Fortpflanzungsvermögen oder die Fähigkeit, trächtig zu werden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der Toxizitätsstudie zur embryo-fetalen Entwicklung kam es jedoch bereits bei einer Dosis von nur 5 mg/kg zu

Postimplantationsverlusten (etwa das 0,3-Fache der humanen Exposition (AUC) bei der klinischen Dosis von 400 mg, basierend auf toxikokinetischen Daten aus der 13-wöchigen Toxizitätsstudie bei Ratten). Bei einer Dosis von 20 mg/kg (etwa das 2,5–3,6-Fache der humanen Exposition) hatten 82 % der weiblichen Ratten vollständig resorbierte Würfe, davon 92 % Verluste nach Implantation (frühe Resorptionen). In einer separaten Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung, in der männliche Ratten, denen Pralsetinib verabreicht wurde, mit unbehandelten weiblichen Ratten gepaart wurden, wurde das intrauterine Überleben der Embryonen (mittlere Anteile an Postimplantationsverlusten pro Wurf und mittlere Anzahl und Anteile lebensfähiger Embryonen pro Wurf) durch die Verabreichung von Pralsetinib an männlichen Tieren in einer Dosierung von 20 mg/kg (etwa das 1,4-Fache der humanen Exposition (AUC) bei der klinischen Dosis von 400 mg basierend auf den in dieser Studie erhobenen toxikokinetischen Daten) nicht beeinträchtigt. Darüber hinaus wurden in dieser Studie keine pralsetinibbedingten Auswirkungen auf das männliche Reproduktionsvermögen (Fortpflanzung, Fertilitäts- und Schwangerschaftsindizes) beobachtet.

In einer 13-wöchigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung wurde bei männlichen Ratten mikroskopisch eine tubuläre Degeneration/Atrophie in den Hoden mit sekundären Zelltrümmern und verminderter Anzahl an Spermien im Lumen der Nebenhoden nachgewiesen. Dies korrelierte mit niedrigeren Durchschnittsgewichten von Hoden und Nebenhoden sowie mit makroskopischen Beobachtungen von weichen und kleinen Hoden. Weibliche Ratten zeigten eine Degeneration des Corpus luteum im Eierstock. Bei beiden Geschlechtern wurden die Wirkungen bei Dosen von \geq 10 mg/kg/Tag Pralsetinib beobachtet, was etwa dem 0,9-Fachen der humanen Exposition basierend auf der AUC bei einer klinischen Dosis von 400 mg entspricht.

In einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Affen in Dosen von bis zu 10 mg/kg/Tag (entspricht etwa dem 1-Fachen der humanen Exposition bei der Dosis von 400 mg einmal täglich) wurden an den Geschlechtsorganen keine Befunde festgestellt.

Genotoxizität und Karzinogenität

Pralsetinib war *in vitro* im bakteriellen Rückmutationstest (Ames) nicht mutagen und führte sowohl *in vitro* im Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten als auch *in vivo* in Mikrokerntests im Knochenmark von Ratten zu negativen Ergebnissen.

Mit Pralsetinib wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselhülle

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Natriumhydrogencarbonat

Citronensäure
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle

Brillantblau FCF (E133)
Hypromellose
Titandioxid (E171)

Drucktinte

Schellack (gebleichter, wachsfreier Schellack)
Propylenglycol (E1520)
Kaliumhydroxid
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen mit hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss (Polypropylen) und Induktionssiegeleinlage sowie Trockenmittelbeutel (Silicagel).

Packungsgrößen: 60, 90 oder 120 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

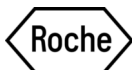
Datum der Erteilung der Zulassung:
18. November 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

**12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt