

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gavreto 100 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg пралзетиниб (pralsetinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Светлосиня, непрозрачна твърда капсула размер 0 (22 mm дължина x 7 mm ширина) с надпис „BLU-667“ върху тялото на капсулата и „100 mg“ върху капачето на капсулата, отпечатан с бяло мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Gavreto е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД), положителен за RET фузия, пренареждане при трансфекция (rearranged during transfection), които преди това не са лекувани с RET инхибитор.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в приложението на противоракови лекарствени продукти.

Подборът на пациентите за лечение на RET фузия-положителен авансирал НДРБД трябва да се основава на валидиран метод на изследване.

Дозировка

Препоръчителната доза пралзетиниб е 400 mg веднъж дневно на празен стомах (вижте „Начин на приложение“). Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

Ако настъпи повръщане след приема на доза пралзетиниб, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а да продължи със следващата планирана доза.

Пропуснати дози

Ако се пропусне доза пралзетиниб, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза възможно най-скоро в същия ден. Редовният прием на дневната доза пралзетиниб трябва да продължи по график на следващия ден.

Изменения на дозата при нежелани реакции

За овладяване на нежеланите реакции може да се обмисли прекъсване на лечението със или без намаление на дозата според тежестта и клиничната картина.

Дозата на пациентите може да се намали със стъпки от 100 mg до минимална доза 100 mg веднъж дневно. Gavreto трябва окончателно да се преустанови при пациенти, които не могат да понесат 100 mg перорално веднъж дневно.

Препоръчителните изменения на дозата при нежелани реакции са показани в Таблица 1.

Таблица 1. Препоръчителни изменения на дозата Gavreto при нежелани реакции

Нежелана реакция	Тежест ^a	Изменение на дозата
Пневмонит/ интерстициална белодробна болест (ИББ) (вж. точка 4.4)	Степен 1 или 2	Прекъснете лечението с Gavreto до отзвучаване. Подновете с намалена доза. Преустановете окончателно Gavreto при рецидивиращ пневмонит/ ИББ.
	Степен 3 или 4	Преустановете окончателно при рецидивиращ пневмонит/ ИББ.
Хипертония	Степен 3	Прекъснете лечението с Gavreto при хипертония степен 3, която персистира въпреки оптималната антихипертензивна терапия. След овладяване на хипертонията подновете лечението с намалена доза.
	Степен 4	Преустановете окончателно Gavreto.
Повишение на трансаминазите	Степен 3 или 4	Прекъснете лечението с Gavreto и проследявайте аспартат аминотрансферазата (AST) и аланин аминотрансферазата (ALT) веднъж седмично до отзвучаване до степен 1 или до достигане на изходните стойности. Подновете с намалена доза. При рецидив на повишение на трансаминазите степен 3 или по-висока, преустановете окончателно лечението с Gavreto.

Нежелана реакция	Тежест ^a	Изменение на дозата
Хеморагични събития	Степен 3 или 4	Прекъснете лечението с Gavreto до отзвучаване до степен 1. Подновете с намалена доза. Преустановете окончателно Gavreto при животозастрашаващи или рецидивиращи тежки хеморагични събития.
Удължаване на QT интервала	Степен 3	Прекъснете лечението с Gavreto при QTc интервал > 500 ms до възстановяване на QTc интервала до < 470 ms. Подновете със същата доза, ако рисковите фактори, които причиняват удължаване на QT интервала, са установени и коригирани. Подновете лечението с намалена доза, ако другите рискови фактори, които причиняват удължаване на QT интервала, не са установени.
	Степен 4	Преустановете окончателно Gavreto, ако пациентът има животозастрашаваща аритмия.
Други клинично значими нежелани реакции (вж. точка 4.8)	Степен 3 или 4	Прекъснете лечението с Gavreto до подобрение до ≤ степен 2. Подновете с намалена доза. Преустановете окончателно при рецидивиращи нежелани реакции степен 4.

^a Нежелани реакции, степенувани според Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) версия 4.03

Изменение на дозата при употреба с цитохром P-450 (CYP)3A4 и/или P-гликопротеин (P-gp) инхибитори

Едновременната употреба на пралзетиниб с някое от следните лекарства трябва да се избягва (вж. точка 4.4 и точка 4.5):

- Комбинирано инхибитори на P-gp и мощни инхибитори на CYP3A4
- Мощни инхибитори на CYP3A4
- Умерени инхибитори на CYP3A4
- Инхибитори на P-gp
- Комбинирано инхибитори на P-gp и умерени инхибитори на CYP3A4

Ако едновременно приложение с някой от горните инхибитори не може да се избегне, настоящата доза пралзетиниб трябва да бъде намалена, както се препоръчва в Таблица 2. След като едновременно прилагания инхибитор се преустанови за 3 до 5 елиминационни полуживота на инхибитора, дозата пралзетиниб, приемана преди употребата на инхибитора, трябва да се възобнови.

Таблица 2. Препоръчителни изменения на дозата Gavreto при едновременно приложение със CYP3A4 и/или P-гр инхибитори

Настояща доза Gavreto	Препоръчителна доза Gavreto	
	Комбинирано инхибитори на P-гр и мощни инхибитори на CYP3A4	- Мощни инхибитори на CYP3A4 - Умерени инхибитори на CYP3A4 - Инхибитори на P-гр - Комбинирано инхибитори на P-гр и умерени инхибитори на CYP3A4
400 mg перорално веднъж дневно	200 mg перорално веднъж дневно	300 mg перорално веднъж дневно
300 mg перорално веднъж дневно	200 mg перорално веднъж дневно	200 mg перорално веднъж дневно
200 mg перорално веднъж дневно	100 mg перорално веднъж дневно	100 mg перорално веднъж дневно

Изменение на дозата при употреба с индуктори на CYP3A4

Едновременната употреба на пралзетиниб и мощни или умерени индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва (вж. точка 4.4 и точка 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CL_{CR}] 30 до 89 ml/min, изчислен по Cockcroft-Gault). Пралзетиниб не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CL_{CR} 15 до 29 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност ($CL_{CR} < 15$ ml/min). Тъй като елиминирането на пралзетиниб чрез бъбреците е пренебрежимо, не се налага корекция на дозата при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека степен (общ билирубин $\leq$ горна граница на нормата [ГГН] и аспартат аминотрансфераза [AST] $>$ ГГН или общ билирубин $>$ 1 до 1,5 пъти ГГН и всякаква стойност на AST), умерена (общ билирубин $>$ 1,5 до 3 пъти ГГН и всякаква стойност на AST) или тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $>$ 3 пъти ГГН и всякаква стойност на AST) (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на пралзетиниб при педиатрични пациенти под 18 години с RET фузия-положителен авансирал НДРБД не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Gavreto е за перорално приложение. Пациентите трябва да гълтат твърдите капсули цели с чаша вода на празен стомах. Те не трябва да се хранят в продължение на най-малко два часа преди и най-малко един час след прием на пралзетиниб (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пневмонит/ ИББ

Тежки, животозастрашаващи или летални случаи на пневмонит/ ИББ се съобщават при пациенти, получавали пралзетиниб в клиничните изпитвания (вж. точка 4.8). Пациенти с клинично изявен симптоматичен пневмонит или ИББ са изключени от клинични изпитвания.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да се свържат със своя медицински специалист незабавно, за да съобщят за появата на нови или влошаващи се респираторни симптоми.

Пациентите с остри или влошаващи се респираторни симптоми, показателни за пневмонит/ ИББ (напр. диспнея, кашлица и повишена температура) трябва да се изследват, за да се изключат други евентуални причини. Ако се счита, че пневмонитът/ ИББ е свързан с пралзетиниб, приемът на Gavreto трябва да се прекъсне, дозата да се намали или приложението окончателно да се преустанови въз основа на тежестта на потвърдения пневмонит/ ИББ (вж. точка 4.2).

Хипертония

Хипертония е наблюдавана при пациенти, лекувани с пралзетиниб в клиничните изпитвания (вж. точка 4.8). Хипертонията, свързана с лечението, най-често се овладява с антихипертензивни лекарствени продукти.

Лечение с Gavreto не трябва да се започва при пациенти с неконтролирана хипертония. Вече съществуваща хипертония трябва да се контролира адекватно преди започване на лечение с Gavreto. Препоръчва се проследяване на кръвното налягане след 1 седмица, след това най-малко веднъж месечно и според клиничните показания. Антихипертензивната терапия трябва да се започне или коригира както е подходящо. Приемът трябва да се прекъсне, дозата да се намали или приложението окончателно да се преустанови въз основа на тежестта на хипертонията, наблюдавана по време на лечението с Gavreto (вж. точка 4.2).

Повишения на трансаминазите

Съобщават се тежки случаи на повишения на трансаминазите при пациенти, получавали пралзетиниб в клиничните изпитвания (вж. точка 4.8).

ALT и AST трябва да се проследяват преди започване на Gavreto, през 2 седмици по време на първите 3 месеца, след това веднъж месечно и според клиничните показания. Лечението с Gavreto трябва да се прекъсне, дозата да се намали или приемът окончателно да се преустанови въз основа на тежестта на повишение на трансаминазите, наблюдавана по време на лечението с Gavreto (вж. точка 4.2).

Хеморагични събития

Тежки, включително летални, хеморагични събития могат да възникнат с Gavreto. При пациенти с животозастрашаващи или рецидивиращи тежки кръвоизливи, Gavreto трябва окончателно да се преустанови (вж. точка 4.2).

Удължаване на QT интервала

Наблюдава се удължаване на QT интервала при пациенти, получаващи Gavreto в клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Поради това, преди започване на лечение с Gavreto, пациентите трябва да имат QTc интервал ≤ 470 ms и серумни електролити в границите на нормата. Преди и по време на лечение с Gavreto трябва да бъдат коригирани хипокалиемията, хипомагнезиемията и хипокалциемията. Електрокардиограмата (ЕКГ) и серумните електролити трябва да се проследяват в края на първата седмица и в края на първия месец от лечението с Gavreto, както и периодично след това, както е клинично показано, в зависимост и от наличието на други рискови фактори (напр. развиваща се успоредно диария, повръщане, гадене, съпътстващо лечение).

Пралзетиниб трябва да се прилага внимателно при пациенти с медицинска анамнеза за сърдечна аритмия или удължаване на QT интервала, както и при пациенти на лечение с мощни СYP3A4 инхибитори или лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT/QTc интервала.

Gavreto може да изисква прекъсване на приема, изменение на дозата или преустановяване (вж. точка 4.2).

Туберкулоза

Туберкулоза, предимно извънбелодробна, е съобщавана при пациенти, приемащи Gavreto. Преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат оценени за активна и неактивна ("латентна") туберкулоза, съгласно местните препоръки. При пациенти с активна или латентна туберкулоза трябва да се назначи стандартна антимикубактериална терапия преди започване на лечението с Gavreto.

Лекарствени взаимодействия

Едновременното приложение на Gavreto и комбинирано инхибитори на P-гр и мощни инхибитори на СYP3A4, инхибитори на P-гр, мощни или умерени инхибитори на СYP3A4 или комбинирано инхибитори на P-гр и умерени инхибитори на СYP3A4 трябва да се избягва, защото те могат да повишат плазмената концентрация на пралзетиниб (вж. точки 4.2 и 4.5).

Едновременното приложение на Gavreto и мощни или умерени индуктори на СYP3A4 трябва да се избягва, защото те могат да намалят плазмената концентрация на пралзетиниб (вж. точки 4.2 и 4.5).

Фертилитет и бременност

По време на лечение с Gavreto и в продължение най-малко на 1 седмица след последната доза пациентите от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, включително бариерен метод (вж. точка 4.6).

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато получават Gavreto. Необходим е високоефективен нехормонален метод на контрацепция при пациентките по време на лечение с пралзетиниб, защото пралзетиниб може да направи хормоналните контрацептиви неефективни. Ако не може да се избегне приложението на хормонален метод на контрацепция, тогава трябва да се използва кондом в комбинация с

хормоналният метод. Ефективната контрацепция трябва да продължи най-малко 2 седмици след последната доза (вж. точка 4.6).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

CYP3A4 и/или P-гр инхибитори

Инхибитори на P-гр: Едновременното приложение на единична доза 200 mg пралзетиниб с единична доза 600 mg циклоспорин (инхибитор на P-гр и слаб-умерен инхибитор на CYP3A4) при здрави доброволци повишава $AUC_{0-\infty}$ на пралзетиниб с 81% и C_{max} с 48%, в сравнение със самостоятелно приложение на пралзетиниб в доза 200 mg.

Комбинирано инхибитори на P-гр и мощни инхибитори на CYP3A4: Едновременното приложение на 200 mg пралзетиниб веднъж дневно с итраконазол 200 mg веднъж дневно (инхибитор на P-гр и мощен инхибитор на CYP3A4) повишава $AUC_{0-\infty}$ с 251% на пралзетиниб и C_{max} с 84%, в сравнение с пралзетиниб, приложен самостоятелно.

Едновременното приложение на пралзетиниб с инхибитори на P-гр и/или мощни или умерени инхибитори на CYP3A4 може да повиши плазмените концентрации на пралзетиниб, което може да увеличи риска от нежелани реакции на пралзетиниб. Трябва да се избягва едновременното приложение на пралзетиниб със следните продукти (вж. точка 4.4):

- комбинирано инхибитори на P-гр и мощни инхибитори на CYP3A4 (включително, но не само кетоконазол, итраконазол, кобицистат, кларитромицин, ритонавир или саквинавир)
- мощни инхибитори на CYP3A4 (включително, но не само телитромицин, тролеандомицин, вориконазол, церитиниб, иделализид, нефазодон, нелфинавир или сок от грейпфрут)
- умерени инхибитори на CYP3A4 (включително, но не само апрепитант, ципрофлоксацин, кониваптан, кризотиниб, флуконазол, флувоксамин, иматиниб, изавуконазол или тофизопам)
- инхибитори на P-гр (включително, но не само циклоспорин, карведилол или хинидин)
- комбинирано инхибитори на P-гр и умерени инхибитори на CYP3A4 (включително, но не само дронедарон, дилтиазем, еритромицин, верапамил)

Ако едновременната употреба с някой от горните не може да се избегне, намалете настоящата доза пралзетиниб (вж. точка 4.2).

Мощни индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на пралзетиниб и мощни индуктори на CYP3A4 може да намали плазмените концентрации на пралзетиниб, което може да намали ефикасността на пралзетиниб. Едновременното приложение на 400 mg пралзетиниб като единична доза с рифампин 600 mg веднъж дневно (мощен индуктор на CYP3A4) намалява $AUC_{0-\infty}$ на пралзетиниб с 68% и C_{max} с 30%. По тази причина, едновременното приложение на пралзетиниб и мощни индуктори на CYP3A4 (включително, но не само карбамазепин, фенитоин, рифабутин, рифампицин и жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]) трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Чувствителни субстрати на CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-гр, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 и MATE2-K с тесен терапевтичен индекс

Едновременното приложение на пралзетиниб може да повлияе експозицията на чувствителни субстрати на CYP изоензими (CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C8) и транспортери (P-гр, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 и MATE2-K). Лекарствата, субстрати на тези CYP изоензими и транспортери с тесен терапевтичен индекс (включително, но не само циклоспорин, паклитаксел и варфарин), трябва да се избягват.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени и мъже

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че пралзетиниб може да предизвика увреждане на фетуса (вж. точка 5.3).

Преди започване на лечение с Gavreto, трябва да се провери статусът по отношение на бременност при жени с детероден потенциал.

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективна нехормонална контрацепция по време на лечение и в продължение най-малко на 2 седмици след последната доза Gavreto (вж. точка 4.4).

Мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, включително бариерен метод, по време на лечение с Gavreto и в продължение най-малко на 1 седмица след последната доза Gavreto.

Пациентките трябва да бъдат съветвани да се свържат със своя медицински специалист незабавно, ако забременеят, или при съмнение за бременност, докато приемат Gavreto.

Бременност

Липсват данни от употребата на пралзетиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Въз основа на механизма на действие и находките при животни, пралзетиниб може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага при бременни жени.

Gavreto не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с пралзетиниб.

Кърмене

Не е известно дали пралзетиниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за кърмачето.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Gavreto и за 1 седмица след последната доза.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефектите на пралзетиниб върху фертилитета.

Въз основа на неклинични находки, свързани с безопасността, фертилитетът може да бъде увреден по време на лечение с пралзетиниб (вж. точка 5.3). Мъжете и жените трябва да бъдат посъветвани за ефективни методи за запазване на фертилитета преди лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Gavreto повлиява слабо способността за шофиране и работа с машини. Препоръчва се повишено внимание при шофиране или работа с машини, тъй като пациентите могат да почувстват умора, когато приемат Gavreto (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са анемия (53,0%), повишена аспартат аминотрансфераза (49,1%), неутропения (46,7%), мускулно-скелетна болка (44,4%), запек (43,9%), умора (42,2%), повишена аланин аминотрансфераза (37,0%), левкопения (37,0%), и хипертония (35,0%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са пневмония (15,6%), пневмонит (5,7%) и анемия (5,2%).

Най-честите тежни нежелани реакции са анемия (22,4%), неутропения (21,1%), хипертония (17,6%), пневмония (15,4%), и лимфопения (17,4%).

Въз основа на данните от клинични изпитвания, връзката експозиция-отговор за всички нежелани реакции степен 3 или 4 се наблюдава при по-високи експозиции, с по-кратко време до начало на нежеланите реакции при увеличаване на експозицията на пралзетиниб.

Дозата е намалена поради нежелани реакции при 46,7% от пациентите, лекувани с Gavreto. Най-честите нежелани реакции, водещи до намаление на дозата, са неутропения (15,6%), анемия (10,6%), лимфопения (7,2%), пневмонит (5,7%), повишена креатин фосфокиназа в кръвта (5,2%), хипертония (4,8%), левкопения (4,6%) и умора (4,1%).

Окончателно преустановяване поради нежелани реакции е настъпило при 10,6% от пациентите, лекувани с Gavreto. Най-честите нежелани реакции, водещи до окончателно преустановяване на Gavreto, са пневмония и пневмонит (съответно 2,6% и 2,2%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Популацията за оценка на безопасността включва 540 пациенти, включително 281 пациенти с авансирал НДРБД, както и пациенти с други видове солидни тумори (включително тиреоиден карцином с RET фузия и медуларен тиреоиден карцином с RET мутация), които са получавали пралзетиниб с начална доза 400 mg. Вижте точка 5.1. Не са наблюдавани клинично значими разлики в профила на безопасност при различните показания.

Нежеланите реакции, съобщени при пациенти, лекувани с Gavreto в клиничното изпитване ARROW, са изброени по-долу (Таблица 3) по системо-органен клас по MedDRA и по честота.

Честотата е определена в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по системо-органен клас нежеланите реакции са представени в низходящ ред по честота и тежест.

Таблица 3. Нежелани реакции, съобщени в клиничното изпитване ARROW (N=540) при пациенти, лекувани с 400 mg Gavreto

Системо-органен клас/ Нежелани реакции	Категория по честота	Всички степени %	Степени 3-4 %
Инфекции и инфестации			
Пневмония ¹ Инфекция на пикочните пътища	Много чести	22,4 14,8	13,1 4,4
Туберкулоза ²	Нечести	0,7	0,4

Системо-органен клас/ Нежелани реакции	Категория по честота	Всички степени %	Степени 3-4 %
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия ³ Неутропения ⁴ Левкопения ⁵ Лимфопения ⁶ Тромбоцитопения ⁷	Много чести	53,0 46,7 37,0 26,9 19,6	22,4 21,1 8,9 17,4 4,8
Нарушения на метаболизма и храненето			
Хипокалциемия Хиперфосфатемия Хипоалбуминемия Хипофосфатемия Хипонатриемия	Много чести	23,1 17,4 14,8 13,0 12,2	3,9 0,2 - 6,7 4,4
Нарушения на нервната система			
Главоболие ⁸ Нарушение на вкуса ⁹	Много чести	18,0 16,7	0,6 -
Съдови нарушения			
Хипертония ¹⁰ Кръвоизлив ¹¹	Много чести	35,0 20,6	17,6 3,9
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Кашлица ¹² Диспнея Пневмонит ¹³	Много чести	28,1 20,4 12,2	0,6 2,0 3,3
Стомашно-чревни нарушения			
Запек Диария Гадене Коремна болка ¹⁴ Сухога в устата Повръщане	Много чести	43,9 33,1 19,6 17,8 16,5 14,8	0,6 3,1 - 0,2 1,5 - 1,1
Стоматит ¹⁵	Чести	6,9	1,3
Хепатобилиарни нарушения			
Повишена аспартат аминотрансфераза* Повишена аланин аминотрансфераза* Хипербилирубинемия ¹⁶	Много чести	49,1 37,0 14,4	6,9 4,8 1,7
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Обрив ¹⁷	Много чести	19,1	-
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Мускулно-скелетна болка ¹⁸ Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Много чести	44,4 16,7	2,6 7,6

Системо-органен клас/ Нежелани реакции	Категория по честота	Всички степени %	Степени 3-4 %
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Умора ¹⁹ Едем ²⁰ Повишена температура	Много често	42,2 31,5 27,8	4,1 0,2 1,5
Сърдечни нарушения			
Удължаване на QT интервала ²¹	Много често	5,2	0,4
Нарушения на бъбреците и отделителната система			
Повишен креатинин в кръвта	Много често	25,4	0,6
Изследвания			
Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Много често	12,0	1,5

¹ включва пневмония, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, пневмония, причинена от *Cytomegalovirus*, атипична пневмония, инфекция на белите дробове, бактериална пневмония, пневмония, причинена от *Haemophilus*, грипна пневмония, стрептококова пневмония, пневмония, причинена от *Moraxella*, стафилококова пневмония, пневмония, причинена от *Pseudomonas*, атипична микобактериална пневмония, пневмония, причинена от *Legionella*

² повечето от случаите съобщават за извънбелодробна туберкулоза като туберкулоза на лимфни възли, перитонеална туберкулоза или бъбречна туберкулоза

³ включва анемия, намален хематокрит, намален брой червени кръвни клетки, намален хемоглобин, апластична анемия

⁴ включва намален брой неутрофили, неутропения

⁵ включва намален брой бели кръвни клетки, левкопения

⁶ включва лимфопения, намален брой лимфоцити

⁷ включва тромбоцитопения, намален брой тромбоцити

⁸ включва главоболие, тензионно главоболие

⁹ включва аугезия, дисгеузия

¹⁰ включва хипертония, повишено кръвно налягане

¹¹ включва 39 предпочитани термини от списъка със стандартизирани заявки по MedDRA за кръвоизлив (с изключение на лабораторни термини), като са изключени термини, свързани с инвазивно приложение на лекарство, термини, свързани с руптура, дисеминирана интраваскуларна коагулопатия, термини, свързани с травматични кръвоизливи, и термини за кръвоизлив, свързани с бременност, раждане или неонаталния период

¹² включва кашлица, продуктивна кашлица

¹³ включва пневмонит, интерстициална белодробна болест

¹⁴ включва коремна болка, болка в горната част на корема

¹⁵ включва стоматит, афтозна язва

¹⁶ включва повишен билирубин в кръвта, хипербилирубинемия, повишен конюгиран билирубин, повишен неконюгиран билирубин в кръвта

¹⁷ включва обрив, макуло-папулозен обрив, акнеiformен дерматит, еритем, генерализиран обрив, папулозен обрив, пустулозен обрив, макулозен обрив, еритематозен обрив

¹⁸ включва мускулно-скелетна болка в гръдния кош, миалгия, артралгия, болка в крайниците, болка във врата, мускулно-скелетна болка, болка в гърба, болка в костите, болка в гръбнака, мускулно-скелетна скованост

¹⁹ включва астения, умора

²⁰ включва едем, оток на лицето, периферен оток, периферен едем, едем на лицето, периорбитален едем, едем на клепача, генерализиран едем, оток, локализиран едем

²¹ включва удължен QT интервал на електрокардиограма, синдром на удължен QT интервал

* в допълнение се съобщава повишение на трансаминазите при 3,7% (0,6% степен 3-4)

Описание на избрани нежелани реакции

Пневмонит/ ИББ

Пневмонит и ИББ настъпват при 12,2% от 540 пациенти с НДРБД или други солидни тумори, включени в Проучване ARROW и получили Gavreto (вж. точка 4.4). При пациентите с пневмонит/ ИББ медианата на времето до поява е 16,1 седмици.

Сериозни нежелани реакции – пневмонит/ ИББ, се съобщават при 5,7% от пациентите, включително събития степен 3 (2,8%), степен 4 (0,6%) и едно събитие (степен 5) с летален изход (0,2%).

В клиничните изпитвания мнозинството пациенти с пневмонит степен 1 или степен 2 могат да продължат лечението без рецидивиращ пневмонит/ ИББ след прекъсване приема и намаляване на дозата. Прекъсване на приема е настъпило при 8,9%, намаляване на дозата при 5,7%, а окончателно преустановяване на приема при 2,2% от пациентите поради ИББ/ пневмонит. Медианата на времето до отзвучаване е 4,3 седмици.

Хипертония

Хипертония (включително повишено кръвно налягане) възниква при 35,0% от 540 пациенти с НДРБД или други солидни тумори, включително събития степен ≤ 2 при 17,4% и степен 3 при 17,6% от пациентите. Не се съобщават събития степен 4 или степен 5. При пациентите с хипертония медианата на времето до поява е 2,1 седмици.

Сериозни нежелани реакции с хипертония се съобщават при 1,3% от всички пациенти (всички събития степен 3).

Прекъсване на приема е настъпило при 8,0% от пациентите, намаляване на дозата при 4,8%, а при един пациент (0,2%) се е наложило окончателно преустановяване на приема. Медианата на времето до отзвучаване е 4,0 седмици.

Повишения на трансаминазите

Повишение на AST възниква при 49,1% от 540 пациенти, включително степен 3 или 4 при 6,9% от пациентите. Повишение на ALT възниква при 37,0% от пациентите, включително събития степен 3 или 4 при 4,8% от пациентите. Медианата на времето до първоначална поява на повишение на AST е 2,1 седмици и на повишение на ALT – 3,5 седмици.

Сериозни нежелани реакции на повишение на AST и ALT се съобщават съответно при 0,7% и 0,6% от пациентите.

Прекъсване на приема поради повишение на AST или ALT е настъпило съответно при 5,0% и 3,9% от пациентите, а намаляване на дозата съответно при 2,0% и 1,5%. Окончателното преустановяване на приема не се е наложило при нито един пациент. Медианата на времето до отзвучаване е съответно 6,0 и 5,1 седмици при повишение на AST и ALT.

Хеморагични събития

Хеморагични събития възникват при 20,6% от 540 пациенти, включително събития степен 3 при 3,7% от пациентите и събитие степен 4 или летално събитие (степен 5) – при един пациент (0,2%) за всяко от тях.

Сериозни нежелани хеморагични събития се съобщават при 3,9% от пациентите.

При седемнадесет пациенти (3,1%) се е наложило прекъсване на приема. Намаляване на дозата или окончателно преустановяване на приема поради кръвоизлив се съобщават съответно при 0,4% и 0,2% от пациентите.

Удължаване на QT интервала

Удължаване на QT интервала възниква при 5,2% от 540 пациенти с НДРБД или други солидни тумори. При 2 пациенти (0,4%) събитието е оценено като сериозно. По-голямата част от пациентите са получили събития, които не са сериозни – напр. степен 1 при 21 (3,9%) и степен 2 при 5 пациенти (0,9%). Двама пациенти (0,4%) са получили събития степен 3 под формата на удължаване на QT интервала на електрокардиограма, като и двете са отзвучали. Няма животозастрашаващо или летално удължаване на QT интервала. Тримата пациенти (0,6%) са получили събитие, което не е отзвучало до времето на заключване на данните. При два случая на удължаване на QT интервала на електрокардиограма се е наложило намаляване на дозата или прекъсване на приема. Нито едно събитие с удължаване на QT интервала не е довело до окончателно преустановяване на пралзетиниб.

Инфекции

Инфекции най-често се съобщават при 66,1% от 540 пациенти по време на лечение с медиана 15,9 месеца. Най-често (> 10%) се съобщават пневмония и инфекция на пикочните пътища (съответно 22,4% и 14,8%). По-голямата част от инфекциите са леки (степен 1 или 2) и са отзвучали; тежки инфекции (степен ≥ 3) са възникнали при 30,4% от пациентите (като летални събития са съобщени при 4,1%).

Инфекции, определени като сериозни, са възникнали при 18,5% от пациентите. Най-честата (> 2%) сериозна инфекция е пневмония (15,6%), последвана от инфекция на пикочните пътища (3,7%) и сепсис (3,7%). По-голямата част от пациентите, получили сепсис, имат съобщена съпътстваща пневмония или инфекция на пикочните пътища.

Прекъсвания на приема поради инфекция възникват при 12,8% от пациентите (най-вече поради пневмония [10,9%] и инфекция на пикочните пътища [2,6%]). Дозата е била намалена поради инфекция при 3,7% от пациентите (най-вече поради пневмония [3,5%]). Окончателно преустановяване на приема се е наложило при 2,6% от пациентите поради инфекции (най-вече поради пневмония [2,6%]).

Старческа възраст

В ARROW (N=540) 30,9% от пациентите са на възраст 65 и повече години. В сравнение с по-младите пациенти (< 65) повече пациенти ≥ 65 години съобщават нежелани реакции, които водят до окончателно преустановяване на приема (29,3% спрямо 18,8%). От често съобщаваните събития с по-висока честота при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години), хипертонията показва най-голяма разлика в сравнение с пациенти < 65-годишна възраст. Очаква се обаче хипертония да възниква по-често в популацията в старческа възраст. По-възрастните пациенти съобщават повече нежелани реакции степен 3 или по-висока в сравнение с по-младите пациенти (89,8% спрямо 78,3%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

В клиничните изпитвания с пралзетиниб не се съобщават случаи на предозиране. Максималната клинично проучена доза пралзетиниб е 600 mg перорално веднъж дневно. Нежеланите реакции, наблюдавани при тази доза, съответстват на профила на безопасност при 400 mg веднъж дневно (вж. точка 4.8).

Лечение

Няма известен антидот при предозиране на Gavreto. В случай на подозирано предозиране приложението на Gavreto трябва да се прекъсне и да се предприемат поддържащи мерки. Поради големия обем на разпределение на пралзетиниб и свързаното му с протеините във висока степен е малко вероятно диализата да доведе до значимо отстраняване на пралзетиниб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01EX23.

Механизъм на действие

Пралзетиниб е мощен инхибитор на протеин киназата, който селективно таргетира онкогенните RET фузии (KIF5B-RET и CCDC6-RET). При НДРБД RET фузиите са едни от основните онкогенни фактори. *In vitro* пралзетиниб инхибира няколко онкогенни RET фузии по-мощно, отколкото нетаргетни кинази в клинично значими концентрации (напр. 81 пъти по-висока селективност отколкото към VEGFR2). Пралзетиниб показва антитуморна активност в култивирани клетки и модели на туморна имплантация при животни, представляващи множество туморни видове с наличие на онкогенни RET фузии (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

Потенциалът на пралзетиниб за удължаване на QT интервала е оценен при 34 пациенти с RET фузия-положителни солидни тумори, лекувани с 400 mg веднъж дневно в официално подпроучване по отношение на ЕКГ.

При пациенти, получавали пралзетиниб в проучване ARROW, се съобщава удължаване на QT интервала (вж. точка 4.8). Поради това може да се наложи прекъсване на приема или изменение на дозата при пациентите, лекувани с пралзетиниб (вж. точка 4.2 и 4.4).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Gavreto е проучвана при пациенти с авансирал RET фузия-положителен НДРБД в Проучване BLU-667-1101 (ARROW), многоцентрично, нерандомизирано, открито мултикохортно проучване фаза I/II. Проучването включва отделни кохорти пациенти с авансирал RET фузия-положителен НДРБД, които са прогресирали при химиотерапия на базата на платина, както и пациенти, прогресирали по време на предишна терапия, несъдържаща платина, или нелекувани със системно лечение. Проучването продължава към момента на разрешаване за употреба.

Изискването е всички пациенти с НДРБД да имат локално авансирало или метастатично

заболяване, измеримо според Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluable Criteria in Solid Tumours, RECIST) версия 1.1. (v1.1), и да имат RET фузия, определена чрез локално изследване (секвениране от второ поколение (NGS), флуоресцентна in situ хибридизация (FISH), друго). Включени са пациенти с безсимптомни метастази в централната нервна система (ЦНС), включително пациенти със стабилна или намаляваща употреба на стероиди в рамките на 2 седмици преди включването в проучването. Протоколът изключва пациенти с друга известна алтерация на основен драйвер освен RET фузии, пациенти с анамнеза за синдром на удължен QT интервал или torsades de pointes или с фамилна анамнеза за синдром на удължен QT интервал, клинично проявен пневмонит и с каквито и да е предшестващи или текущи клинично значими заболявания, които биха могли да се отразят на безопасността на пациента.

Измерител на първичния резултат за ефикасност е процентът на общ отговор (overall response rate, ORR) според RECIST v1.1, оценен чрез заслепен независим централен преглед (Blinded Independent Central Review, BICR). Вторичните крайни резултати за ефикасност включват продължителност на отговора (duration of response, DOR), преживяемост без прогресия (progression free survival, PFS) и обща преживяемост (overall survival, OS).

Обща популация с RET фузия-положителен НДРБД

Популацията за оценка на ефикасността се състои от 281 пациенти с RET фузия-положителен авансирал НДРБД, лекувани с начална доза 400 mg перорално веднъж дневно, включително 116 пациенти, които не са получавали лечение преди това, и 141 пациенти, които са получавали предшестваща химиотерапия на базата на платина. Към последната дата на заключване на данните (4 март 2022 г.) медианата на проследяване е 24,1 месеца.

Демографските характеристики при 281 пациенти са: 54,1% жени, 46,3% от европейската раса, 45,6% азиатци, 3,6% латиноамериканци, а медианата на възрастта е 60,0 години (граница: 26 до 87), като 37,4% са на възраст ≥ 65 години. Повечето от пациентите имат функционален статус по ECOG на изходно ниво 0 (29,5%) или 1 (68,0%), имат метастатично заболяване (98,6%), никога не са пушили (62,6%) или са бивши пушачи (33,1%), и имат аденокарцином (96,8%). 34,5% от пациентите имат анамнеза за метастази в мозъка. Пациентите, които преди това са лекувани с химиотерапия на базата на платина (N=141), са получили предшестващи линии на терапия с медиана 2 (граница: 1 – 8). В допълнение към химиотерапия на базата на платина 40,4% са получили PD-1/PD-L1 инхибитори, 27,7% са получили мултикиназни инхибитори (multikinase inhibitors, MKI) и 48,9% са получили предшестваща радиационна терапия. 15,5% от пациентите, които не са получавали системно лечение преди това (N=116) са получили предшестваща радиационна терапия. RET фузии са открити при 75,8% от пациентите с помощта на секвениране от следващо поколение (NGS) (36,7% тъканни проби; 15,7% плазмени проби, 23,5% неизвестни), 15,3% с използване на FISH, 6,0% неизвестни, и 2,8% с прилагане на други методи. Най-честите RET фузионни партньори са KIF5B (70,1%) и CCD6 (17,8%).

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 4. Медианата на времето до първия отговор е 1,8 месеца за общата популация (граница: 0,9 – 20,5 месеца), както и за пациентите, които са получавали предшестващо лечение с химиотерапия на базата на платина (граница: 1,3 – 11,4 месеца), и за пациентите, които не са получавали лечение преди това (граница: 0,9 – 20,5 месеца).

Таблица 4: Резултати за ефикасност при RET фузия-положителен авансирал НДРБД (ARROW) (популация за оценка на ефикасността)

Показател за ефикасност	Обща популация (N=281)	Лекувани преди това с химиотерапия с платина (N=141)	Лекувани преди това със системно лечение без платина (N=24)	Нелекувани преди това (N=116)
Процент на общ отговор (ORR) ^a (95% CI)	65,8% (60,0%, 71,4%)	59,6% (51,0%, 67,7%)	70,8% (48,9%, 87,4%)	72,4% (63,3%, 80,3%)
Пълен отговор, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Частичен отговор, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Продължителност на отговора (DOR)	N=185	N=84	N=17	N=84
DOR, медиана (95% CI) в месеци	19,1 (14,5, 27,3)	23,4 (14,8, 39,4)	20,4 (9,3, NR)	13,4 (9,4, 23,1)
Пациенти с DOR ≥ 6 месеца ^b , %	79,5%	81,0%	94,1%	75,0%

NR= Не е достигната

^a Потвърдена обща честота на отговор, оценена от BICR

^b Изчислена при използване на процента на респондерите с наблюдавана продължителност на отговор най-малко 6 или повече месеца

Не е наблюдавана клинично значима разлика в ефикасността при пациентите с KIF5B или CCDC6 фузионен партньор. Честотата на отговор според BICR е: ORR=68,5% (95% CI: 61,5, 74,9) при 197 пациенти с KIF5B фузионен партньор и ORR=72,0% (95% CI: 57,5, 83,8) при 50 пациенти със CCDC6 фузионен партньор.

В популацията за ефикасност ORR от страна на ЦНС според централизирана оценка (по RECIST v1.1) е 53,3% (95% CI: 26,6; 78,7); 3 пациенти (20,0%) са имали пълен отговор и 5 пациенти (33,3%) са имали частичен отговор.

Популация в старческа възраст

В ARROW (N=540) 30,9% от пациентите са на възраст 65 или повече години. Не са наблюдавани разлики във фармакокинетиката, безопасността или ефикасността в сравнение с по-младите пациенти.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Gavreto във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на рак на белия дроб (дребноклетъчен и недребноклетъчен рак на белия дроб) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

$C_{\max}$ и AUC на пралзетиниб при пациенти се повишават променливо в дозовия диапазон от 60 mg до 600 mg веднъж дневно (0,15 до 1,5 пъти препоръчителната доза); фармакокинетиката е линейна в дозовия диапазон от 200 и 400 mg при здрави доброволци. Плазмените концентрации на пралзетиниб достигат стационарно състояние след 3 до 5 дни.

При препоръчителната доза 400 mg веднъж дневно на празен стомах средната $C_{\max}$ на пралзетиниб в стационарно състояние е 2 840 ng/ml, а средната площ под кривата концентрация-време в стационарно състояние (AUC_{0-24h}) е 40 100 h•ng/ml. Средният индекс на кумулиране след многократно приложение е ~2 пъти.

Абсорбция

Медианата на времето за достигане на максимална концентрация ($T_{\max}$) варира от 2,0 до 4,0 часа след единични дози пралзетиниб от 60 mg до 600 mg (0,15 до 1,5 пъти одобрената препоръчителна доза). Абсолютната бионаличност на пралзетиниб не е определена.

Ефект на храната

След приложение на единична доза 200 mg Gavreto с храна с високо съдържание на мазнини (приблизително 800 до 1 000 калории при 50 до 60% от калориите от мазнини), средната (90% CI) $C_{\max}$ на пралзетиниб се повишава със 104% (65%, 153%), средната (90% CI) $AUC_{0-\infty}$ се повишава със 122% (96%, 152%), а медианата на $T_{\max}$ се увеличава от 4 на 8,5 часа, в сравнение със състояние на празен стомах.

Разпределение

Средният привиден обем на разпределение в стационарно състояние на пралзетиниб е 255l. Пралзетиниб се свързва 97,1% с плазмените протеини, като свързването не зависи от концентрацията. Съотношението кръв-плазма е 0,6 до 0,7.

Биотрансформация

Пралзетиниб се метаболизира *in vitro* предимно чрез CYP3A4 и UGT1A4 и в по-малка степен чрез CYP2D6 и CYP1A2.

След единична перорална доза приблизително 310 mg изотопно маркиран пралзетиниб при здрави участници се откриват от следи до малки количества (~ 5%) метаболити на пралзетиниб в резултат на оксидиране (M531, M453, M549b) и глюкурониране (M709).

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на пралзетиниб в плазмата е 13,4 часа след единична доза 400 mg (препоръчителната доза) пралзетиниб и 17,9 часа след многократни дози 400 mg пралзетиниб. Средният привиден перорален клирънс на пралзетиниб (CL/F) в стационарно състояние е 0,9 l/час.

След единична перорална доза изотопно маркиран пралзетиниб при здрави участници 72,5% от радиоактивната доза се открива във фекалиите (66% в непроменено състояние) и 6,1% в урината (4,8% в непроменено състояние).

Проучвания *in vitro* със субстрати на CYP

In vitro проучвания показват, че пралзетиниб е време-зависим инхибитор на CYP3A4/5 в клинично значими концентрации. Пралзетиниб може да притежава потенциал за инхибиране или индуциране на CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4/5 в клинично значими концентрации.

In vitro проучвания с лекарствени транспортери

In vitro проучвания показват, че пралзетиниб може да притежава потенциал за инхибиране на P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 и MATE2-K в клинично значими концентрации. *In vitro* проучвания също показват, че пралзетиниб може да е потенциален субстрат на P-gp в клинично значими концентрации (вж. точка 4.5).

Специални популации

Въз основа на популационния ФК модел, не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на пралзетиниб въз основа на възрастта (19 до 87 години), пола, расата (европейска раса, чернокожи или азиатци), телесното тегло (34,9 до 128 kg), лека степен на чернодробно увреждане, или лека до умерена степен на бъбречно увреждане (CL_{CR} 30 до 89 ml/min, изчислено по Cockcroft-Gault). Поради това не се налагат изменения на дозата при гореспоменатите специални популации. Ефектът на тежка степен на бъбречно увреждане (CL_{CR} 15 до 29 ml/min), терминална бъбречна недостатъчност ($CL_{CR} < 15$ ml/min) върху фармакокинетиката на пралзетиниб е неизвестен (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

След единична перорална доза 200 mg пралзетиниб, пиковата експозиция на пралзетиниб е сходна при участници с умерено чернодробно увреждане (както е определено от критериите на Child-Pugh), в сравнение с участници с нормална чернодробна функция, със средни геометрични съотношения (GMR) (90% CI) 98,6% (59,7, 163) на C_{max} и 112% (65,4, 193) на $AUC_{0-\infty}$. При участници с тежко чернодробно увреждане (както е определено от критериите на Child-Pugh), $AUC_{0-\infty}$ също е сходна в сравнение с участници с нормална чернодробна функция (85,8% [51,1, 144]). C_{max} е малко по-ниска при участници с тежко чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция, с GMR на C_{max} 67,9% (35,3, 131). C_{max} ($C_{max,u}$) и $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty,u}$) на несвързаното вещество са малко по-високи при участници с тежко чернодробно увреждане (както е определено по критериите на Child-Pugh) в сравнение с участници с нормална чернодробна функция, с GMR на $C_{max,u}$ 129% (70,4, 236) и GMR на $AUC_{0-\infty,u}$ 163% (98,7, 268). Няма ясна връзка между C_{max} или $AUC_{0-\infty}$ и общия резултат по Child-Pugh или компонентите на резултата по Child-Pugh. Подобни фармакокинетични резултати са получени, когато участниците с чернодробно увреждане са класифицирани по критериите на NCI-ODWG.

Поради тази причина, не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност при многократно прилагане

В проучвания с продължителност до 13 седмици при плъхове и дългоопашати макаци основните находки при експозиции, подобни на експозициите при хора в стационарно състояние (AUC) при 400 mg веднъж дневно при пациенти с авансирал НДРБД, включват епифизарна дисплазия при плъхове (2 пъти границата) и хематологични ефекти (1 път границата) и при двата вида. Допълнителните нежелани ефекти при по-високи експозиции включват дегенеративни промени в мъжките и женските репродуктивни органи (2 пъти границата) и повишение на фосфатите в кръвта със съответна минерализация на меките тъкани при плъхове (≥ 2 пъти границата) и миокарден кръвоизлив при плъхове (4,4 пъти границата). Повишено кръвно налягане е наблюдавано при плъхове след единична доза 25 mg/kg (2 пъти). Нивото без наблюдавани нежелани реакции (No-Observed-Adverse-Effect-Level, NOAEL) на пралзетиниб в 13-седмичните проучвания е 10 mg/kg/ден и при двата вида, съответстващо на граници на експозиция (AUC), 1 път по-голяма по отношение на експозицията при хора. По отношение на локалната експозиция и токсичност, няма данни за стомашно-чревни нарушения при никой от видовете до NOAEL доза 10 mg/kg (0,9 пъти по-голяма от границата при хора). В по-високи дози са наблюдавани стомашно-чревни язви и кръвоизлив при маймуни.

Ембриотоксичност/тератогенност

В едно проучване за ембриофеталното развитие приложението на пралзетиниб на плъхове по време на периода на органогенезата е тератогенно и ембриотоксично при експозиции под клиничната експозиция при хора в стационарно състояние (AUC) при доза 400 mg веднъж дневно. Малформации, включително висцерални (предимно на бъбреците и матката) и скелетни (вертебрални, ребрени, аномалии на хрущяла на ребрата и централни вертебрални аномалии) са наблюдавани при приблизително 0,2 пъти експозицията при хора. Постимплантационни загуби възникват при 0,5 пъти експозицията при хора, като се увеличават до честота 100% при 1,5 пъти експозицията при хора.

Репродуктивна токсичност

В едно специално проучване за фертилитета и ранното ембрионално развитие, проведено при третирани мъжки плъхове, чифтосани с третирани женски плъхове, пралзетиниб не оказва ефект върху чифтосването на мъжките или женските или върху способността за забременяване. В съответствие с находките в проучването за токсичност за ембриофеталното развитие обаче се установяват постимплантационни загуби при ниски дози до 5 mg/kg (приблизително 0,3 пъти експозицията (AUC) при хора при клиничната доза 400 mg въз основа на токсикокинетичните данни от 13-седмичното токсикологично проучване при плъхове). При дозово ниво 20 mg/kg (приблизително 2,5 – 3,6 пъти експозицията при хора) ембрионите при 82% от женските плъхове са напълно резорбирани с 92% постимплантационни загуби (ранни резорбции). В отделно проучване за фертилитета и ранното ембрионално развитие, при което мъжки плъхове, на които е приложен пралзетиниб, са чифтосани с нетретирани женски плъхове, вътрематочната преживяемост на ембрионите (среден дял на постимплантационни загуби на котило и среден брой и дял на жизнеспособни ембриони на котило) не е повлияна от прилагането на пралзетиниб на мъжките при дозово ниво 20 mg/kg (приблизително 1,4 пъти експозицията при хора (AUC) при клиничната доза 400 mg въз основа на токсикокинетични данни, събрани в това проучване). В допълнение, в това проучване не са наблюдавани ефекти, свързани с пралзетиниб, върху репродуктивната способност на мъжките (индекси на чифтосване, фертилитет и бременност).

В едно 13-седмично токсикологично проучване с многократно прилагане мъжките плъхове показват микроскопски данни за тубулна дегенерация/атрофия на тестисите с вторични клетъчни отпадни продукти и намален брой сперматозоиди в лумена на епидидима, което корелира с по-ниското средно тегло на тестисите и епидидимите и макроскопски наблюдаваните меки и малки тестиси. Женските плъхове показват дегенерация на жълтото тяло в яйчниците. И при двата пола тези ефекти са наблюдавани при доза пралзетиниб ≥ 10 mg/kg/ден, приблизително 0,9 пъти над експозицията при хора (въз основа на AUC) при клиничната доза 400 mg.

Не се отбелязват находки в репродуктивните органи при едно 13-седмично токсикологично проучване с многократно прилагане при маймуни при дозови нива до 10 mg/kg/ден (приблизително 1 път експозицията при хора при доза 400 mg веднъж дневно).

Генотоксичност и канцерогенност

Пралзетиниб не е мутагенен *in vitro* при бактериален тест за обратни мутации (Ames) и е отрицателен при *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити и *in vivo* микронуклеарен тест на костен мозък при плъхове.

Проучвания за канцерогенност с пралзетиниб не са провеждани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Хипромелоза
Микрокристална целулоза
Прежелатинизирано нишесте
Натриев хидрогенкарбонат
Лимонена киселина
Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Брилянтно синьо FCF (E133)
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)

Печатно мастило

Шеллак
Пропилен гликол (E1520)
Калиев хидроксид
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца капачка (полипропилен), индукционно запечатана с фолио и със саше със сушител (силикагел).

Видове опаковки: 60, 90 или 120 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 ноември 2021 г.
Дата на последно подновяване: 15 септември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За допълнително потвърждение на ефикасността и безопасността на пралзетиниб при лечение на възрастни пациенти с RET фузия-положителен авансирал НДРБД, ПРУ трябва да предостави резултати от проучване BLU-667-2303, рандомизирано, открито проучване фаза 3 на пралзетиниб спрямо стандартно лечение от първа линия на RET фузия-положителен, метастатичен НДРБД.	31 декември 2026 г.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gavreto 100 mg твърди капсули
пралзетиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg пралзетиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули
90 твърди капсули
120 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя, който се намира в бутилката

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1555/001 60 твърди капсули
EU/1/21/1555/002 90 твърди капсули
EU/1/21/1555/003 120 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

gavreto 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gavreto 100 mg твърди капсули
пралзетиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg пралзетиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули
90 твърди капсули
120 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя, който се намира в бутилката

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. лого

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1555/001 60 твърди капсули

EU/1/21/1555/002 90 твърди капсули

EU/1/21/1555/003 120 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Gavreto 100 mg твърди капсули пралзетиниб (pralsetinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Gavreto и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Gavreto
3. Как да приемате Gavreto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Gavreto
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Gavreto и за какво се използва

Какво представлява Gavreto

Gavreto е лекарство срещу рак, което съдържа активното вещество пралзетиниб.

За какво се използва Gavreto

Gavreto се използва за лечение на възрастни с напреднали стадии на форма на рак на белия дроб, наречена „недребноклътен рак на белия дроб“ („НДРБД“), която се характеризира със специфично пренареждане в един ген, наречено пренареждане при трансфекция (RET), ако преди това не сте лекувани с друго лекарство, инхибитор на RET.

Как действа Gavreto

При пациенти, чийто рак се дължи на променен RET ген, промяната в гена кара организма да произвежда необичаен протеин, наречен RET фузионен протеин, което може да доведе до неконтролиран клъстен растеж и рак. Gavreto блокира действието на RET фузионния протеин и може да помогне за забавяне или спиране на растежа на рака на белия дроб. Той може да помогне също за свиване на рака.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с действието на Gavreto или причината, поради която Ви е предписано това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Gavreto

Не приемайте Gavreto

- ако сте алергични към пралзетиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Gavreto.

- ако имате анамнеза за проблеми с белия дроб или дишането, различни от рака на белия дроб
- ако сте имали високо кръвно налягане
- ако сте имали проблеми с черния дроб
- ако сте имали проблеми, свързани с кръвене
- ако някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някого, който има или е имал туберкулоза. Вашият лекар може да направи изследвания, за да установи дали имате туберкулоза

Gavreto може да предизвика нежелани реакции, за които трябва веднага да кажете на Вашия лекар. Те включват:

- **възпаление на белия дроб (пневмонит).** Gavreto може да предизвика тежък, животозастрашаващ или фатален оток (възпаление) на белия дроб по време на лечение. Признаците може да бъдат подобни на тези от рака на белия дроб. Кажете веднага на Вашия лекар, ако имате нови или влошаващи се признаци, включително затруднено дишане, задух, кашлица със или без слюз или повишена температура.
- **високо кръвно налягане (хипертония).** Gavreto може да увеличи честотата на високо кръвно налягане. Вашият лекар ще проследи кръвното Ви налягане преди началото на лечението, 1 седмица след започване на лечението и после при нужда. Ако имате високо кръвно налягане, което не се контролира добре с лекарства, посъветвайте се с Вашия лекар, тъй като е важно кръвното Ви налягане да е под контрол, преди да се започне лечение с Gavreto.
- **чернодробно увреждане (повишение на трансаминазите).** Вашият лекар ще взема кръв за изследване преди началото на лечението, след това през 2 седмици през първите 3 месеца от лечението и после при нужда. Това е необходимо, за да се провери дали нямате проблеми с черния дроб, докато приемате Gavreto. Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите някои от следните признаци: пожълтяване на кожата или бялата част на очите, болка в областта на стомаха вдясно, тъмна урина, сърбеж по кожата, необичайно намален апетит, гадене или повръщане, умора, по-лесно от нормалното кръвене или насиняване.
- **проблеми, свързани с кръвене.** По време на лечение с Gavreto може да възникне сериозно кръвене. Кажете веднага на Вашия лекар, ако имате някой от следните признаци: повръщате кръв или повръщате секрети, подобни на утайка от кафе, изкашляте кръв или кръвни съсиреци, имате розова или кафява урина, червени или черни (подобни на катран) изпражнения, необичайно кръвене или насиняване по кожата, по-силно от обичайното менструално кръвене, необичайно вагинално кръвене, чести кръвотечения от носа, отпадналост или трудност при събуждане.
- **отклонения в ЕКГ.** Gavreto може да доведе до отклонения в ЕКГ. Ще Ви бъде направена ЕКГ преди и по време на лечението с Gavreto. Кажете на Вашия лекар, ако Ви прималява или получите сърцебиене, тъй като това може да е симптом на отклонения в ЕКГ.

Внимавайте за това, докато приемате Gavreto. Вижте „Нежелани реакции“ в точка 4 за повече информация.

Деца и юноши

Gavreto не е проучван при деца или юноши. Не давайте това лекарство на деца или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Gavreto

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Gavreto може да повлияе действието на други лекарства, а някои други лекарства може да повлияят действието на Gavreto.

Кажете на Вашият лекар или фармацевт преди приема на Gavreto, ако приемате някои от следните лекарства:

Следните лекарства могат да повишат концентрацията на Gavreto в кръвта:

- някои лекарства, използвани за лечение на СПИН/ХИВ (напр. ритонавир, саквинавир, кобицистат)
- някои лекарства, използвани за лечение на инфекции. Те включват лекарства, които лекуват гъбични инфекции (противогъбични средства като напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол) и лекарства, които лекуват някои видове бактериална инфекция (антибиотици като напр. кларитромицин, еритромицин)
- някои лекарства, използвани за лечение на депресия (напр. флувоксамин, нефазодон)
- някои лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане и неравномерен сърдечен ритъм (напр. верапамил, дилтиазем)

Следните лекарства може да намалят ефективността на Gavreto:

- лекарства, използвани за спиране на гърчове или припадъци (antiepileptични средства като напр. фенитоин или карбамазепин)
- лекарства, използвани за лечение на туберкулоза (напр. рифампицин, рифабутин)
- жълт кантарион, билково лекарство, използвано за лечение на депресия

Gavreto може да повлияе действието на други лекарства, включително:

- циклоспорин
- паклитаксел
- варфарин

Лекарствата, изброени тук, може да не са единствените, които биха могли да взаимодействат с Gavreto.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете каквото и да е лекарство.

Gavreto с храна и напитки

Трябва да избягвате да пиете сок от грейпфрут и да ядете грейпфрут или севилски портокали, докато сте на лечение с Gavreto.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Контрацепция при жени:

Трябва да избягвате забременяване, докато приемате това лекарство. Ако можете да имате деца, трябва да използвате високоефективна контрацепция (например двойно бариерна контрацепция като презерватив и диафрагма), докато се лекувате и в продължение най-малко на 2 седмици

след спиране на лечението. Gavreto може да намали ефективността на хормоналните контрацептивни методи (например таблетки против забременяване). Поради това хормоналните контрацептиви не може да се считат за високоефективни. Ако не може да се избегне хормоналната контрацепция, тя трябва да се прилага в комбинация с презерватив.

Контрацепция при мъже:

Мъже с партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, включително бариерен метод, по време на лечение и в продължение на 1 седмица след завършването му.

Говорете с Вашия лекар за методите на контрацепция, подходящи за Вас и Вашата партньор/ка.

Бременност:

Това лекарство не се препоръчва за употреба по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо. Избягвайте забременяване, докато се лекувате с това лекарство, тъй като то може да увреди нероденото Ви бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на Gavreto по време на бременност.

Вашият лекар може да провери дали сте бременна, преди да започнете лечение с това лекарство.

Кърмене:

Кажете на Вашият лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Не е известно дали Gavreto преминава в кърмата. Не трябва да кърмите по време на лечение с това лекарство и в продължение на най-малко 1 седмица след последната доза. Говорете с Вашия лекар за най-добрия начин на хранене на Вашето бебе през това време.

Фертилитет:

Възможно е това лекарство да засегне трайно способността Ви да имате деца. Съветваме Ви да говорите с лекар относно запазване на сперма или яйцеклетки, преди да използвате Gavreto.

Шофиране и работа с машини

Gavreto може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Gavreto може да причини чувство на умора. Ако това се случи, не трябва да шофирате и да работите с тежки машини, докато симптомите Ви не отзвучат. Говорете с Вашия лекар за това дали може да шофирате или да работите с машини.

Gavreto съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Gavreto

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е 400 mg (4 капсули), приети през устата веднъж дневно.

Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да промени дозата, да спре лечението Ви временно или окончателно. Не променяйте дозата и не спирайте приема на Gavreto, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Gavreto е за перорално приложение. Гълтайте капсулите цели с чаша вода на празен стомах. Не се хранете в продължение на най-малко два часа преди и най-малко един час след приема на Gavreto.

Ако повърнете след като сте приели доза Gavreto, не приемайте допълнителна доза. Приемете редовната си доза Gavreto на следващия ден.

Ако сте приели повече от необходимата доза Gavreto

Ако случайно сте приели твърде много капсули, говорете веднага с Вашия лекар. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Gavreto

Ако пропуснете доза Gavreto, приемете я веднага щом си спомните в същия ден. Приемете редовната си доза Gavreto на следващия ден.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозни нежелани реакции

Някои нежелани реакции може да бъдат сериозни. Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите следните нежелана реакция (вижте също точка 2):

- Нови или влошаващи се признаци на затруднено дишане, задух, кашлица със или без слюз или повишена температура
- Високо кръвно налягане
- Пожълтяване на кожата или бялата част на очите, болка в областта на стомаха вдясно, тъмна урина, сърбеж по кожата, необичайно намален апетит, гадене или повръщане, умора, по-лесно от нормалното кървене или насиняване (евентуални признаци на чернодробни проблеми)
- Кървене със симптоми като изкашляне на кръв

Други нежелани реакции:

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Инфекция на белия дроб
- Инфекция на пикочния мехур
- Кръвно изследване, показващо намаление на червените кръвни клетки
- Кръвно изследване, показващо намаление на вид бели кръвни клетки (напр. неутрофили, лимфоцити и др.)
- Ниско ниво на тромбоцити
- Кръвно изследване, показващо намаление или повишение на минерали в кръвта
- Промяна във вкуса
- Главоболие
- Повишено кръвно налягане

- Кървене
- Възпаление на белия дроб
- Кашлица
- Задух
- Запек
- Диария
- Сухота на очите, устата и кожата
- Болка в корема
- Повръщане
- Пожълтяване на кожата и очите
- Обрив
- Болка в костите или мускулите
- Липса на енергия
- Подуване (напр. на ходилата, глезените, лицето, очите, ставите)
- Повишена температура
- Кръвни изследвания, показващи променени количества на вещество, произвеждано в черния дроб (аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, алкална фосфатаза, билирубин)
- Кръвно изследване, показващо повишено ниво на важно за оценката на бъбречната функция вещество (креатинин)
- Кръвно изследване, показващо повишено ниво на важен за мускулната функция ензим в кръвта (креатин фосфокиназа)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Болезнено подуване и язви в устата
- Удължаване на QT интервала на Вашата електрокардиограма

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Туберкулоза

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Gavreto

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и външната картонена опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че бутилката е повредена или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Gavreto

- Активното вещество е пралзетиниб. Всяка твърда капсула съдържа 100 mg пралзетиниб.
- Другите съставки са:
 - капсулно съдържимо: хипромелоза, микрокристална целулоза, прежелатинизирано нишесте, натриев хидрогенкарбонат, лимонена киселина и магнезиев стеарат (вижте точка 2 „Gavreto съдържа натрий“).
 - състав на капсулата: брилянтно синьо FCF (E133), хипромелоза и титанов диоксид (E171).
 - печатно мастило: шеллак, пропилен гликол (E1520), калиев хидроксид и титанов диоксид (E171).

Как изглежда Gavreto и какво съдържа опаковката

Gavreto 100 mg твърди капсули са светлосини, непрозрачни твърди капсули с надпис „BLU-667“ върху тялото на капсулата и „100 mg“ върху капачето на капсулата, отпечатан с бяло мастило.

Gavreto се доставя в пластмасова бутилка със защитена от деца капачка, съдържаща 60, 90 или 120 твърди капсули и саше със сушител. Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка.

Не изваждайте сашето със сушителя от бутилката. Сушителят представлява материал, абсорбиращ влагата, напълнен в малко пликче, който предпазва капсулите от влага. Не поглъщайте сушителя.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба