

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gavreto 100 mg kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg pralsetinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Vaaleansininen, läpinäkymätön koon 0 (22 mm pitkä x 7 mm leveä) kova kapseli, jonka kuoren runkosaan on painettu valkoisella painovärillä ”BLU-667” ja kuoren kansiosaan ”100 mg”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Gavreto on tarkoitettu monoterapiana aikuisille potilaille, jotka sairastavat RET-fuusiopositiivista pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää (RET, rearranged during transfection) ja jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa RET:n estäjällä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Syöpälääkkeiden antoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa hoito.

Potilaiden valinnan RET-fuusiopositiivisen pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon pitää perustua validoituun testimenetelmään.

#### Annostus

Suosittelun annos on 400 mg pralsetinibia kerran päivässä tyhjään mahaan (ks. antotapa). Hoitoa pitää jatkaa kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu toksisuutta, mikä ei ole hyväksyttävissä.

Jos potilas oksentaa pralsetinibiannoksen otettuaan, potilaan ei pidä ottaa uutta annosta, vaan jatkaa hoitoa seuraavasta hoitoaikataulun mukaisesta annoksesta.

#### *Annoksen unohtuminen*

Jos pralsetinibiannos unohtuu, potilaan pitää ottaa unohtunut annos mahdollisimman pian samana päivänä. Seuraavana päivänä jatketaan pralsetinibin säännöllisen päivittäisen hoitoaikataulun noudattamista.

#### *Annosmuutokset haittavaikutusten vuoksi*

Hoidon keskeyttämistä ja mahdollista annoksen pienentämistä voidaan harkita haittavaikutusten hoitamiseksi niiden vaikeusasteen ja kliinisen ilmenemismuodon perusteella.

Potilaiden annosta voidaan pienentää 100 mg kerrallaan minimiannokseen 100 mg kerran päivässä. Jos potilas ei siedä annosta 100 mg suun kautta kerran päivässä, Gavreto-hoito pitää lopettaa pysyvästi.

Haittavaikutusten vuoksi suositellut annosmuutokset esitetään taulukossa 1.

**Taulukko 1. Haittavaikutusten vuoksi suositellut Gavreto-valmisteen annosmuutokset**

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Vaikeusaste<sup>a</sup></b>	<b>Annosmuutos</b>
<b>Pneumoniitti / interstitiaalinen keuhkosairaus</b> (ks. kohta 4.4)	Aste 1 tai 2	Keskeytä Gavreto-hoito, kunnes haittavaikutus häviää. Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella.  Jos pneumoniitti / interstitiaalinen keuhkosairaus uusiutuu, lopeta Gavreto-hoito pysyvästi.
	Aste 3 tai 4	Lopeta hoito pysyvästi pneumoniitin / interstitiaalisen keuhkosairauden ilmetessä.
<b>Hypertensio</b>	Aste 3	Keskeytä Gavreto-hoito, jos ilmenee asteen 3 hypertensiota, joka jatkuu optimaalisesta verenpaine- ja lääkityksestä huolimatta. Kun hypertensio on hoitotasapainossa, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella.
	Aste 4	Lopeta Gavreto-hoito pysyvästi.
<b>Transaminaasipitoisuuksien suureneminen</b>	Aste 3 tai 4	Keskeytä Gavreto-hoito, ja seuraa aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasiarvoja (ALAT) kerran viikossa, kunnes arvot korjautuvat asteeseen 1 tai lähtötasolle.  Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella.  Jos transaminaasipitoisuuksien suureneminen uusiutuu asteena 3 tai vaikeampiasteisena, lopeta Gavreto-hoito pysyvästi.

<b>Verenvuototapahtumat</b>	Aste 3 tai 4	<p>Keskeytä Gavreto-hoito, kunnes hättävä vaikutus lievenee asteeseen 1.</p> <p>Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella.</p> <p>Jos ilmenee henkeä uhkaavia tai toistuvia vaikeita verenvuototapahtumia, lopeta Gavreto-hoito pysyvästi.</p>
<b>QT-ajan pidentyminen</b>	Aste 3	<p>Jos QTc-aika on &gt; 500 ms, keskeytä Gavreto-hoito, kunnes QTc-aika korjautuu &lt; 470 ms:iin.</p> <p>Jos QT-ajan pidentymisen aiheuttavat riskitekijät tunnistetaan ja korjataan, jatka hoitoa samalla annoksella.</p> <p>Jos muita QT-ajan pidentymistä aiheuttavia riskitekijöitä ei tunnisteta, jatka hoitoa pienennetyllä annoksella.</p>
	Aste 4	<p>Jos potilaalla on henkeä uhkaavia rytmihäiriöitä, lopeta Gavreto-hoito pysyvästi.</p>
<b>Muut kliinisesti merkittävät hättävä vaikutukset</b> (ks. kohta 4.8)	Aste 3 tai 4	<p>Keskeytä Gavreto-hoito, kunnes hättävä vaikutus lievenee asteeseen ≤ 2. Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella.</p> <p>Jos asteen 4 hättävä vaikutus uusiutuu, lopeta hoito pysyvästi.</p>

<sup>a</sup> NCI-CTCAE-kriteerien (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versio 4.03) mukaan luokitellut hättävä vaikutukset

*Annosmuutokset voimakkaiden sytokromin P-450 (CYP)3A4:n estäjien tai sekä P-glykoproteiinin (P-gp) että voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käytössä*

Pralsetinibin samanaikaista käyttöä tunnettujen voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, tai sekä P-gp:n että voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5). Jos voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai sekä P-gp:n että voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voi välttää, parhaillaan käytössä olevaa pralsetinibiannosta pitää pienentää taulukon 2 suositusten mukaisesti. Kun voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai sekä P-gp:n että voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttö on lopetettu 3–5 eliminaation puoliintumisajan pituiseksi ajaksi, hoitoa on jatkettava ennen estäjien käyttöä käytössä olleella pralsetinibiannoksella.

## Taulukko 2. Suositellut Gavreto-annosuutokset voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai sekä P-gp:n että voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikaisessa käytössä

Käytössä oleva Gavreto-annos	Suositteltu Gavreto-annos
400 mg suun kautta kerran päivässä	200 mg suun kautta kerran päivässä
300 mg suun kautta kerran päivässä	200 mg suun kautta kerran päivässä
200 mg suun kautta kerran päivässä	100 mg suun kautta kerran päivässä

### *Annosuutokset voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien käytössä*

Pralsetinibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5). Jos voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, pralsetinibin annos pitää suurentaa kaksinkertaiseksi käytössä olevaan pralsetinibiannokseen nähden pralsetinibin ja voimakkaan CYP3A4:n indusoijan samanaikaisen käytön 7. päivästä alkaen. Kun voimakkaan CYP3A4:n indusoijan käytön lopettamisesta on vähintään 14 päivää, pitää palata ennen indusoijan käyttöä käytössä olleeseen pralsetinibiannokseen.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (Cockcroft-Gaultin menetelmällä arvioitu kreatiniinipuhdistuma [ $CL_{CR}$ ] 30–89 ml/min), annosuutosta ei suositella. Pralsetinibia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $CL_{CR}$  15–29 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairautta ( $CL_{CR}$  < 15 ml/min) sairastavilla potilailla. Pralsetinibin eliminaatio munuaisten kautta on olematonta, joten annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini  $\leq$  normaalin ylärajan [upper limit of normal, ULN] ja ASAT > ULN tai kokonaisbilirubiini > 1–1,5 kertaa ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa), annoksen muuttamista ei suositella. Pralsetinibia ei ole tutkittu keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten valmisteen käyttöä ei suositella, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

#### *Iäkkäät*

Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.1).

#### *Pediatriset potilaat*

Pralsetinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten RET-fuusiopositiivisen pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Gavreto otetaan suun kautta. Potilaan pitää niellä kovat kapselit kokonaisina vesilasillisen kanssa tyhjään mahaan. Potilaan ei pidä syödä vähintään kahteen tuntiin ennen pralsetinibin ottamista eikä vähintään tuntiin sen ottamisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Pneumoniitti / interstitiaalinen keuhkosairaus

Gavreto-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla on raportoitu vaikea-asteista, henkeä uhkaavaa tai kuolemaan johtanutta pneumoniittia / interstitiaalista keuhkosairautta (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla oli kliinisesti oireinen pneumoniitti tai interstitiaalinen keuhkosairaus, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin.

Potilaita pitää kehottaa ottamaan heti yhteyttä lääkäriin ilmoittaakseen uusista tai pahenevista hengitystieoireista.

Potilaat, joilla on pneumoniittiin / interstitiaaliseen keuhkosairauteen viittaavia akuutteja tai pahenevia hengitystieoireita (esim. hengenahdistusta, yskää ja kuumetta), pitää tutkia muiden mahdollisten syiden sulkemiseksi pois. Jos pneumoniitin / interstitiaalisen keuhkosairauden katsotaan liittyvän pralsetinibihoitoon, Gavreto-hoito pitää keskeyttää, annosta pienentää tai hoito lopettaa pysyvästi varmistetun pneumoniitin / interstitiaalisen keuhkosairauden vaikeusasteen mukaan (ks. kohta 4.2).

##### Hypertensio

Gavreto-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin kliinisissä tutkimuksissa hypertensiota (ks. kohta 4.8).

Hoitoon liittynyt hypertensio hoidettiin yleisimmin verensäätölääkityksellä.

Gavreto-hoitoa ei pidä aloittaa potilaalle, jolla on huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio. Potilaalla jo ennestään oleva hypertensio pitää saada riittävään hoitotasapainoon ennen Gavreto-hoidon aloittamista. Verenpaineen seuranta suositellaan 1 viikon hoidon jälkeen ja sen jälkeen vähintään kuukausittain sekä kliinisen tarpeen mukaan. Verensäätölääkitys pitää aloittaa tai sitä pitää säätää tarpeen mukaan. Gavreto-hoito pitää keskeyttää, annosta pienentää tai hoito lopettaa pysyvästi Gavreto-hoidon aikana havaitun hypertension vaikeusasteen mukaisesti (ks. kohta 4.2).

##### Transaminaasipitoisuuksien suureneminen

Gavreto-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla on raportoitu vaikea-asteista transaminaasipitoisuuksien suurenemista (ks. kohta 4.8).

ALAT- ja ASAT-arvoja pitää seurata ennen Gavreto-hoidon aloittamista, 2 viikon välein ensimmäisten 3 kuukauden aikana ja sen jälkeen kuukausittain sekä kliinisen tarpeen mukaan.

Gavreto-hoito pitää keskeyttää, annosta pienentää tai hoito lopettaa pysyvästi Gavreto-hoidon aikana havaitun transaminaasipitoisuuksien suurenemisen vaikeusasteen mukaisesti (ks. kohta 4.2).

##### Verenvuototapahtumat

Gavreto-hoitoon voi liittyä vaikea-asteisia, myös kuolemaan johtavia, verenvuototapahtumia. Gavreto-hoito pitää lopettaa pysyvästi, jos potilaalla on henkeä uhkaava tai toistuva vaikea-asteinen verenvuoto.

##### QT-ajan pidentyminen

Gavreto-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla on havaittu QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi potilaan QTc-ajan pitää olla  $\leq 470$  ms ja seerumin elektrolyyttien pitoisuuksien pitää olla normaalien viitearvojen mukaiset ennen Gavreto-hoidon aloittamista. Hypokalemia, hypomagnesemia ja hypokalsemia pitää korjata sekä ennen Gavreto-hoitoa että hoidon aikana. Sydänsähkökäyrää (EKG) ja seerumin elektrolyyttejä pitää seurata ensimmäisen Gavreto-hoitoviikon ja -hoitokuukauden lopussa ja sen jälkeen säännöllisesti kliinisen tarpeen mukaan riippuen myös muiden riskitekijöiden (esim. samanaikainen ripuli, oksentelu, pahoinvointi, samanaikaiset lääkkitykset) esiintymisestä.

Pralsetinibin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on aiemmin ollut sydämen rytmihäiriöitä tai pidentynyt QT-aika sekä jos potilas käyttää voimakkaita CYP3A4:n estäjiä tai lääkevalmisteita, joihin tiedetään liittyvän QT-/QTc-ajan pitenemistä.

Gavreto-hoito voi olla tarpeen keskeyttää, annosta muuttaa tai hoito lopettaa pidentyneen QT-/QTc-ajan vuoksi (ks. kohta 4.2).

#### Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Gavreto-valmisteen antamista yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai sekä P-gp:n että voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa pitää välttää, koska ne saattavat suurentaa pralsetinibin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Gavreto-valmisteen antamista yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n indusoiden kanssa pitää välttää, koska ne saattavat pienentää pralsetinibin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.5).

#### Hedelmällisyys ja raskaus

Miespotilaiden, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä Gavreto-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.6).

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa välttämään raskaaksi tulemista Gavreto-hoidon aikana. Naispotilaita edellytetään käyttämään Gavreto-hoidon aikana erittäin tehokasta hormonitonta ehkäisymenetelmää, koska pralsetinibi voi tehdä hormonaaliset ehkäisymenetelmät tehottomiksi. Jos hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä ei voida välttää, hormonaalisen ehkäisyn kanssa on käytettävä yhdistelmänä kondomia. Tehokkaan ehkäisyn käyttöä on jatkettava vähintään 2 viikkoa viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

#### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

*In vitro* -tiedot osoittavat, että pralsetinibi metaboloituu ensisijaisesti CYP3A4:n välityksellä ja että sen kuljettajana toimii P-gp. Sen vuoksi CYP3A4:n ja P-gp:n indusoidit ja estäjät voivat muuttaa pralsetinibin pitoisuutta plasmassa.

#### Vaikuttavat aineet, jotka saattavat vaikuttaa pralsetinibiin

*Voimakkaat CYP3A4:n estäjät tai sekä P-gp:n että voimakkaat CYP3A4:n estäjät*

Pralsetinibin antaminen yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai sekä P-gp:n että voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa voi suurentaa pralsetinibin pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa lisätä pralsetinibin haittavaikutusten ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta. Pralsetinibiannoksen 200 mg kerran päivässä antaminen yhdessä itrakonatsoliannoksen (itrakonatsoli on voimakas CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä) 200 mg kerran päivässä kanssa suurensi pralsetinibin  $C_{max}$ -arvoa 84 % ja  $AUC_{0-\infty}$  -arvoa 251 % verrattuna pralsetinibin antamiseen yksinään.

Siten pralsetinibin antamista yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai sekä P-gp:n että voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (mm. ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, nefatsodoni, greippihedelmä tai pomeranssi) kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.4). Jos voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai sekä P-gp:n että voimakkaan CYP3A4:n estäjän samanaikaista antoa ei voida välttää, pienennä parhaillaan käytettävää pralsetinibiannosta (ks. kohta 4.2).

#### *Voimakkaat CYP3A4:n indusioijat*

Pralsetinibin antaminen yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n indusioijien kanssa voi pienentää pralsetinibin pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa heikentää pralsetinibin tehoa. Pralsetinibikerta-annoksen 400 mg antaminen yhdessä rifampisiiniannoksen (rifampisiini on voimakas CYP3A4:n indusioija) 600 mg kerran päivässä kanssa pienensi pralsetinibin  $C_{\max}$ -arvoa 30 % ja  $AUC_{0-\infty}$ -arvoa 68 %. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella heikot CYP3A4:n indusioijat vähensivät altistusta pralsetinibile, mutta eivät kliinisesti merkittävästi ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla.

Tämän vuoksi pralsetinibin antamista yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n indusioijien (kuten karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifabutiini, rifampisiini ja mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.4). Jos samanaikaista antoa ei voi välttää, suurena pralsetinibinannosta (ks. kohta 4.2).

*CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, P-gp:n, BCRP:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OAT1:n, MATE1:n ja MATE2-K:n herkkät substraattit, joilla on kapea terapeuttinen indeksi*

Pralsetinibin samanaikainen anto saattaa muuttaa CYP-entsyymien (CYP3A4, CYP2C9 ja CYP2C8) ja kuljettajaproteiinien (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 ja MATE2-K) herkkien substraattien altistusta. Näiden entsyymien ja kuljettajaproteiinien substraattien, joilla on kapea terapeuttinen ikkuna (kuten siklosporiini, paklitakseli, varfariini), käyttöä tulee välttää.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy naisille ja miehille

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää kertoa, että pralsetinibi voi vahingoittaa sikiötä (ks. kohta 5.3).

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää varmistaa raskausstatus ennen Gavreto-hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää erittäin tehokasta hormonitonta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan viimeisen Gavreto-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Miesten, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Gavreto-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen Gavreto-annoksen jälkeen.

Potilaita pitää kehottaa ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos he tulevat raskaaksi tai epäilevät raskautta Gavreto-hoidon aikana.

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja pralsetinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Pralsetinibi voi vaikutusmekanisminsa ja eläimistä saatujen havaintojen perusteella vahingoittaa sikiötä, jos valmistetta annetaan raskaana olevalle naiselle.

Gavreto-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä pralsetinibihoitoa.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö/erittyvätkö pralsetinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Rintaruokittuihin lapsiin kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Imetys on keskeytettävä Gavreto-hoidon ajaksi ja 1 viikon ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.



## Hedelmällisyys

Pralsetinibin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Prekliinisten turvallisuutta koskevien havaintojen perusteella hedelmällisyys voi heikentyä pralsetinibihoidon aikana (ks. kohta 5.3). Miesten ja naisten pitää ennen hoitoa kysyä neuvoa tehokkaista menetelmistä hedelmällisyyden säilyttämiseksi.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Gavreto-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ajamisessa ja koneiden käytössä pitää olla varovainen, sillä potilailla voi olla uupumusta Gavreto-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Gavreton haittavaikutukset olivat anemia (47,2 %), suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (46%), neutropenia (43,9 %), ummetus (41,9 %), luuston ja lihasten kipu (39,8 %), uupumus (37,3 %), leukopenia (35,4 %), suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (33,9 %) ja hypertensio (33,0 %). Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat keuhkokuume (11,7 %), pneumoniitti (5,3 %) ja anemia (3,8 %).

Altistus-vastesuhteita havaittiin kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella minkä tahansa 3. tai 4. asteen haittavaikutuksen osalta suuremmilla altistuksilla, ja haittavaikutukset ilmaantuivat nopeammin, kun pralsetinibialtistus suureni.

Annosta pienennettiin haittavaikutusten vuoksi 41,5 %:lla Gavreto-hoitoa saaneista potilaista. Yleisimmät annoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat neutropenia (14,0 %), anemia (8,5 %), lymfopenia (5,3 %), pneumoniitti (5,3 %), leukopenia (4,2 %), suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus (4,0 %), hypertensio (4,0 %) ja uupumus (3,8 %).

Hoidon lopetti pysyvästi haittavaikutusten vuoksi 8,1 % Gavreto-hoitoa saaneista potilaista. Yleisimmät Gavreto-hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat keuhkokuume ja pneumoniitti (kumpikin 1,9 %).

#### Haittavaikutustaulukko

Turvallisuuspotilasjoukkoon kuuluu yhteensä 528 potilasta, mukaan lukien 281 pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta sekä potilaita, joilla on muita kiinteitä kasvaimia (mukaan lukien RET-fuusiopositiivinen kilpirauhassyöpä ja RET-mutaatiopositiivinen medullaarinen kilpirauhassyöpä), jotka saivat Gavreto-hoitoa 400 mg:n aloitusannoksella, ks. kohta 5.1. Turvallisuusprofiilissa ei ole havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja käyttöaiheiden välillä.

Haittavaikutukset, joita raportoitiin ARROW-tutkimuksessa Gavreto-hoitoa saaneilla potilailla, luetaan jäljempänä (taulukko 3) MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaan.

Esiintyvyydet esitetään seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutuksen yleisyyden ja vaikeusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 3. ARROW-tutkimuksessa Gavreto-hoitoa 400 mg:n annoksina saaneilla potilailla (N = 528) raportoidut haittavaikutukset**

Elinjärjestelmäluokka / haittavaikutus	Esiintyvyyss- luokka	Kaikki vaikeusasteet %	Vaikeusasteet 3–4 %
<b>Infektiot</b>			
Keuhkokuume <sup>1</sup>	Hyvin yleinen	17,4	10,2
Virtsatietulehdus		12,7	3,8
<b>Veri ja imukudos</b>			
Anemia <sup>2</sup>	Hyvin yleinen	47,2	17,6
Neutropenia <sup>3</sup>		43,9	20,1
Leukopenia <sup>4</sup>		35,4	8,3
Lymfopenia <sup>5</sup>		22,3	14,2
Trombosytopenia <sup>6</sup>		18,8	4,7
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			
Hypokalsemia	Hyvin yleinen	20,6	3,6
Hyperfosfatemia		17,8	0,2
Hypoalbuminemia		11,6	-
Hypofosfatemia		10,4	5,5
Hyponatremia		10,2	4,2
<b>Hermosto</b>			
Makuhäiriö <sup>7</sup>	Hyvin yleinen	15,9	-
Päänsärky <sup>8</sup>		15,7	0,4
<b>Verisuonisto</b>			
Hypertensio <sup>9</sup>	Hyvin yleinen	33,0	16,1
Verenvuoto <sup>10</sup>		18,8	3,0
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			
Yskä <sup>11</sup>	Hyvin yleinen	23,7	0,6
Hengenahdistus		16,9	2,1
Pneumoniitti <sup>12</sup>		11,6	3,0
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			
Ummetus	Hyvin yleinen	41,9	0,6
Ripuli		29,4	2,8
Suun kuivuminen		15,9	-
Pahoinvointi		15,9	0,2
Vatsakipu <sup>13</sup>		15,3	1,3
Oksentelu		12,3	1,1
Stomatiitti <sup>14</sup>	Yleinen	6,8	1,3
<b>Maksa ja sappi</b>			
Suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus*	Hyvin yleinen	46,0	5,7
Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus*		33,9	4,2
Hyperbilirubinemia <sup>15</sup>		13,4	1,3
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			
Ihottuma <sup>16</sup>	Hyvin yleinen	17,2	-
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			
Luuston ja lihasten kipu <sup>17</sup>	Hyvin yleinen	39,8	2,1
Suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus		16,3	6,4

<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
Uupumus <sup>18</sup>		37,3	4,0
Turvotus <sup>19</sup>	Hyvin yleinen	28,2	0,2
Kuume		25,2	1,1
<b>Sydän</b>			
Pidentynyt QT-aika <sup>20</sup>	Yleinen	5,1	0,4
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			
Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	Hyvin yleinen	22,3	0,4
<b>Tutkimukset</b>			
Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	Hyvin yleinen	10,4	1,1

<sup>1</sup> mukaan lukien keuhkokuume, *pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume, sytomegaloviruksen aiheuttama keuhkokuume, epätyypillinen keuhkokuume, keuhkoinfektio, bakteerikeuhkokuume, *Haemophilus influenzae* -keuhkokuume, influenssaan liittyvä keuhkokuume, streptokokin aiheuttama keuhkokuume, *Moraxella*-bakteerin aiheuttama keuhkokuume, stafylokokin aiheuttama keuhkokuume, *Pseudomonas*-bakteerin aiheuttama keuhkokuume, epätyypillinen mykobakteerin aiheuttama keuhkokuume, legionellan aiheuttama keuhkokuume

<sup>2</sup> mukaan lukien anemia, pienentynyt hematokriitti, vähentynyt veren punasolujen määrä, pienentynyt hemoglobiinipitoisuus, aplastinen anemia

<sup>3</sup> mukaan lukien vähentynyt neutrofiilien määrä, neutropenia

<sup>4</sup> mukaan lukien vähentynyt veren valkosolujen määrä, leukopenia

<sup>5</sup> mukaan lukien lymfopenia, vähentynyt lymfosyyttien määrä

<sup>6</sup> mukaan lukien trombosytopenia, vähentynyt trombosyyttien määrä

<sup>7</sup> mukaan lukien makuaisiin puute, makuhäiriö

<sup>8</sup> mukaan lukien päänsärky, jännityspäänsärky

<sup>9</sup> mukaan lukien hypertensio, kohonnut verenpaine

<sup>10</sup> mukaan lukien 39 preferred term -termiä verenvuotoja koskevien termien (pois lukien laboratoriotermit) suppeasta vakioidusta MedDRA-kyselystä (Standardised MedDRA Query, SMQ), josta oli jätetty pois invasiiviseen lääkkeenantoon liittyvät termit, repeymään, disseminoituneeseen intravaskulaariseen koagulopatiaan liittyvät termit, traumaperäisiin verenvuotoihin liittyvät termit sekä verenvuotoja koskevat termit, jotka liittyvät raskauteen, synnytykseen tai neonataaliaikaan

<sup>11</sup> mukaan lukien yskä, limainen yskä

<sup>12</sup> mukaan lukien pneumoniitti, interstitiaalinen keuhkosairaus

<sup>13</sup> mukaan lukien vatsakipu, ylävatsan kipu

<sup>14</sup> mukaan lukien stomatiitti, aftoosinen haavauma

<sup>15</sup> mukaan lukien suurentunut veren bilirubiinipitoisuus, hyperbilirubinemia, suurentunut veren konjugoituneen bilirubiinin pitoisuus, suurentunut veren konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuus

<sup>16</sup> mukaan lukien ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, aknetyypinen ihottuma, eryteema, yleistynyt ihottuma, papulaarinen ihottuma, pustulaarinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, erytematoottinen ihottuma

<sup>17</sup> mukaan lukien luuston ja lihasten kipu rintakehässä, lihassärky, nivelsärky, raajakipu, niskakipu, luuston ja lihasten kipu, selkäkipu, luukipu, spinaalinen kipu, luuston ja lihasten jäykkyys

<sup>18</sup> mukaan lukien voimattomuus, uupumus

<sup>19</sup> mukaan lukien turvotus, kasvojen turpoaminen, raajojen turpoaminen, raajojen turvotus, kasvojen turvotus, silmäkuoppaa ympäröivä turvotus, silmäluomien turvotus, yleistynyt turvotus, turpoaminen, paikallinen turvotus

<sup>20</sup> mukaan lukien sydänsähkökäyrässä todettava pidentynyt QT-aika, pitkä QT -oireyhtymä

\* lisäksi transaminaasipitoisuuksien suurenemista on ilmoitettu 3,0 %:lla (0,6 %:lla vaikeusastetta 3–4)

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### *Pneumoniitti / interstitiaalinen keuhkosairaus*

Pneumoniittia ja interstitiaalista keuhkosairautta esiintyi 11,6 %:lla ARROW-tutkimukseen mukaan otetuista 528 potilaasta, joilla oli ei-pienisoluihin keuhkosityöpiä tai muita kiinteitä kasvaimia ja jotka saivat Gavreto-hoitoa (ks. kohta 4.4). Potilaiden pneumoniitin / interstitiaalisen keuhkosairauden ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 15,6 viikkoa.

Pneumoniittia / interstitiaalista keuhkosairautta raportoitiin vakavana haittavaikutuksena 5,3 %:lla potilaista. Tähän sisältyi asteen 3 tapahtumia (2,5 %), asteen 4 tapahtumia (0,6 %) ja yksi kuolemaan johtanut (asteen 5) tapahtuma (0,2 %).

Kliinisissä tutkimuksissa valtaosa potilaista, joilla oli asteen 1 tai asteen 2 pneumoniitti, pystyi jatkamaan hoitoa eikä pneumoniitti / interstitiaalinen keuhkosairaus uusiutunut hoidon keskeyttämisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Hoito keskeytettiin 8,9 %:lla potilaista, annosta pienennettiin 5,3 %:lla potilaista ja 1,9 %:lla potilaista hoito lopetettiin pysyvästi interstitiaalisen keuhkosairauden / pneumoniitin vuoksi. Haittavaikutuksen häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli 3,7 viikkoa.

### Hypertensio

Hypertensiota (mukaan lukien kohonnutta verenpainetta) esiintyi 33,0 %:lla 528:stä potilaasta, joilla oli ei-pienisoluihin keuhkosityöä tai muita kiinteitä kasvaimia, sisältäen 16,9 %:lla potilaista asteen  $\leq 2$  tapahtumia ja 16,1 %:lla potilaista asteen 3 tapahtumia. Asteen 4 tai asteen 5 tapahtumia ei raportoitu. Potilaiden hypertension ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,1 viikkoa.

Hypertensiota koskevia vakavia haittavaikutuksia raportoitiin 1,3 %:lla kaikista potilaista (kaikki asteen 3 tapahtumia).

Gavreto-hoito keskeytettiin 7,4 %:lla potilaista, annosta pienennettiin 4,0 %:lla potilaista ja yhden potilaan (0,2 %) hoito täytyi lopettaa pysyvästi. Hypertension häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli 3,1 viikkoa.

### Transaminaasipitoisuuksien suureneminen

Suurentuneita ASAT-arvoja todettiin 46,0 %:lla 528 potilaasta, mukaan lukien 5,7 %:lla potilaista asteen 3 tai 4 tapahtumia. Suurentuneita ALAT-arvoja todettiin 33,9 %:lla potilaista, mukaan lukien 4,2 %:lla potilaista asteen 3 tai 4 tapahtumia. Suurentuneiden ASAT-arvojen ensimmäiseen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,1 viikkoa, ja suurentuneiden ALAT-arvojen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 3,1 viikkoa.

Vakavaksi haittavaikutukseksi luokiteltavia suurentuneita ASAT- ja ALAT-arvoja raportoitiin 0,6 %:lla kaikista potilaista.

Hoito oli keskeytettävä 4,4 %:lla potilaista ASAT-arvojen suurentumisen vuoksi ja 3,4 %:lla potilaista ALAT-arvojen suurentumisen vuoksi, ja annosta oli pienennettävä 1,3 %:lla potilaista molempien tapahtumien osalta. Yhdelläkään potilaista hoitoa ei tarvinnut lopettaa pysyvästi. Suurentuneiden ASAT-arvojen korjautumiseen kuluneen ajan mediaani oli 5,3 viikkoa, ja suurentuneiden ALAT-arvojen korjautumiseen kuluneen ajan mediaani oli 4,1 viikkoa.

### Verenvuototapahtumat

Verenvuototapahtumia ilmeni 18,8 %:lla 528 potilaasta, mukaan lukien asteen 3 tapahtumia 2,8 %:lla potilaista sekä asteen 4 tapahtuma yhdellä potilaalla (0,2 %) ja kuolemaan johtanut (asteen 5) tapahtuma yhdellä potilaalla (0,2 %).

Vakavaksi haittavaikutukseksi luokiteltavia verenvuotoja raportoitiin 3,2 %:lla potilaista.

Neljätoista potilaan (2,7 %) hoito oli keskeytettävä, yhden potilaan annosta pienennettävä ja yhden potilaan hoito oli lopetettava pysyvästi verenvuodon vuoksi.

### QT-ajan piteneminen

QT-ajan pitenemistä esiintyi 5,1 %:lla 528 potilaasta, joilla oli ei-pienisoluihin keuhkosityöä tai muita kiinteitä kasvaimia. Kahdella potilaalla (0,4 %) tapahtuma arvioitiin vakavaksi. Valtaosa potilailla esiintyneistä tapahtumista ei ollut vaikea-asteisia, sillä 21 potilaalla (4,0 %) oli asteen 1 tapahtuma ja

4 potilaalla (0,8 %) oli asteen 2 tapahtuma. Kahdella potilaalla (0,4 %) oli sydänsähkökäyrässä todettu asteen 3 pidentynyt QT-aika, joka korjautui kummallakin potilaalla. Henkeä uhkaavaa tai kuolemaan johtanutta QT-ajan pitenemistä ei esiintynyt. Kolmella potilaalla (0,6 %) oli tapahtuma, joka ei ollut korjautunut tietojenkeruun katkaisuaikakohtana. Kahdesta potilaasta, joiden sydänsähkökäyrässä todettiin pidentynyt QT-aika, toisen annosta pienennettiin ja toisen hoito keskeytettiin. Pidentynyt QT-aika ei johtanut pralsetinibi-hoidon lopettamiseen pysyvästi.

### Infektiot

Infektiot olivat yleisiä, ja niitä esiintyi 57,2 %:lla 528 potilaasta, kun hoitoajan mediaani oli 9,5 kuukautta. Yleisimmin (> 10 %) raportoituja suositeltuja termejä (preferred terms) olivat keuhkokuume (14,2 %) ja virtsatieinfektio (12,7 %). Valtaosa infektioista oli lieviä (aste 1 tai 2) ja ne paranivat; vaikea-asteisia infektioita (aste  $\geq 3$ ) esiintyi 23,5 %:lla potilaista (kuolemaan johtaneita tapahtumia raportoitiin 1,9 %:lla).

Vakaviksi raportoituja infektioita esiintyi 24,2 %:lla potilaista. Yleisimpiä (> 2 %) vakavien infektioiden raportoituja termejä (preferred terms) olivat keuhkokuume (9,8 %) ja sen jälkeen virtsatieinfektio (3,4 %) ja sepsis (2,8 %). Valtaosalla potilaista, joilla oli sepsis, raportoitiin samanaikainen keuhkokuume tai virtsatieinfektio.

Hoito keskeytettiin infektion vuoksi 19,5 %:lla potilaista (liittyi pääasiassa -termeihin keuhkokuume [6,8 %] ja virtsatieinfektio [2,7 %]). Annosta pienennettiin infektion vuoksi 3,2 %:lla potilaista (liittyi pääasiassa termiin keuhkokuume [1,9 %]). Hoito piti lopettaa pysyvästi infektioiden vuoksi 3,4 %:lla potilaista (liittyi pääasiassa termiin keuhkokuume [1,7 %]).

### Iäkkäät

ARROW-tutkimuksessa (N = 528) 37,8 % potilaista oli 65-vuotiaita ja vanhempia. Useammalla  $\geq 65$ -vuotiaalla kuin nuoremmalla (< 65-vuotiaalla) potilaalla raportoitiin hoidon lopettamiseen pysyvästi johtaneita haittavaikutuksia (25,8 % vs. 13,4 %). Niistä yleisesti raportoiduista tapahtumista, joiden ilmaantuvuus oli iäkkäillä ( $\geq 65$ -vuotiailla) suurempi, hypertension osalta ero < 65-vuotiaisiin potilaisiin verrattuna oli suurin. Hypertensio on kuitenkin oletettavasti myös yleisempää iäkkäillä. Iäkkäämmillä potilailla raportoitiin nuorempiin potilaisiin verrattuna useammin asteen 3 tai vaikeampiasteisia haittavaikutuksia (87,1 % vs. 72,3 %).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Kliinisissä pralsetinibitutkimuksissa ei ole raportoitu yliannoksia. Suurin kliinisesti tutkittu pralsetinibiannos on 600 mg suun kautta kerran päivässä. Haittavaikutukset olivat tämän annoksen yhteydessä yhdenmukaisia kerran päivässä otettavan 400 mg:n annoksen turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

### Hoito

Gavreto-valmisteeseen yliannostukseen ei tunneta vastalääkettä. Yliannostusta epäiltäessä Gavreto-hoito pitää keskeyttää ja aloittaa tukihoido. Suuren jakautumistilavuuden ja voimakkaan proteiineihin sitoutumisen perusteella pralsetinibi ei todennäköisesti poistu elimistöstä merkittävästi dialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX23.

#### Vaikutusmekanismi

Pralsetinibi on voimakas proteiinikinaasin estäjä, jonka vaikutus kohdistuu selektiivisesti onkogeeniin RET-fuusioihin (KIF5B-RET ja CCDC6-RET). Ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä RET-fuusiot ovat yksi pääasiallisista onkogeenisista ajureista. Pralsetinibi esti kliinisesti oleellisina pitoisuuksina *in vitro* useita onkogeenisiä RET-fuusioita voimakkaammin kuin kinaaseja, jotka eivät ole sen kohteita (esim. 81-kertainen selektiivisyys endoteelikasvutekijäreseptoriin 2 [VEGFR2]). Pralsetinibilla on antituumoriaktiivisuutta soluviljelmässä ja eläinten kasvainten implantaatiomalleissa, jotka edustavat monia kasvaintyyppisiä, joissa on onkogeenisiä RET-fuusioita (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Sydämen elektrofysiologia*

Pralsetinibin QT-aikaa pidentävää vaikutusta selvitettiin muodollisessa EKG-alatutkimuksessa 400 mg:n annoksia päivittäin saaneilla 34 potilaalla, joilla oli RET-fuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia.

Pralsetinibia ARROW-tutkimuksessa saaneilla potilailla raportoitiin QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 4.8). Tämän vuoksi hoidon keskeytys tai annoksen muutos saattaa olla tarpeen pralsetinibihoitoa saavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Gavreto-valmisteen tehoa selvitettiin RET-fuusiopositiivista pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla BLU-667-1101-tutkimuksessa (ARROW), joka oli satunnaistamaton, avoin, usean kohortin vaiheen I/II kliininen monikeskustutkimus. Tutkimukseen otettiin mukaan erillisiin kohortteihin potilaita, joilla oli pitkälle edennyt RET-fuusiopositiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, joka oli edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana, sekä potilaita, joiden sairaus oli edennyt aiemman platinaa sisältämättömän hoidon aikana tai jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä hoitoa. Tutkimus jatkui edelleen myyntiluvan myöntämisaikana.

Kaikilla ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla piti olla paikallisesti edennyt tai metastasoitunut tauti, joka oli RECIST-kriteerein (Response Evaluable Criteria in Solid Tumors, versio 1.1) mitattavissa, ja RET-fuusio, joka oli todettu paikallisella testauksella (massiivisella rinnakkaissekvensoinnilla [next generation sequencing, NGS], fluoresenssi *in situ* -hybridisaatiolla [FISH], muulla menetelmällä). Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli oireettomia etäpesäkkeitä keskushermostossa, mukaan lukien potilaita, jotka olivat käyttäneet tutkimukseen mukaan tuloa edeltäneiden kahden viikon aikana steroideja vakaina tai pienenevinä annoksina. Tutkimussuunnitelmassa suljettiin pois potilaat, joilla on tiedossa muu primaarinen ajurimuutos kuin RET-fuusio, joilla oli aiemmin ollut pidentynyt QT-aika tai kääntyvien kärkien takykardiaa tai joiden suvussa on esiintynyt pidentynyttä QT-aikaa tai joilla oli kliinisesti oireinen pneumoniitti tai joilla oli aiemmin ollut tai parhaillaan oli jokin kliinisesti merkittävä sairaus, joka olisi saattanut vaikuttaa potilaan turvallisuuteen.

Tehoa koskeva ensisijainen päätetapahtuma oli sokkoutetun riippumattoman arvioijatahon (Blinded Independent Central Review, BICR) RECIST v1.1 -kriteerien mukaan arvioima kokonaisvasteluku (overall response rate, ORR). Toissijaisia tehoa koskevia päätetapahtumia olivat vasteen kesto (duration of response, DOR), etenemättömyysaika (progression free survival, PFS) ja kokonaiselossaolo (overall survival, OS).

#### Koko RET-fuusioposiitivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastava potilasjoukko

Ensisijainen tehoa koskeva potilasjoukko koostui 233 potilaasta, joilla oli RET-fuusioposiitivinen pitkälle edennyt ei-pienisoluinen keuhkosyöpä ja jotka saivat hoitoa aloitusannoksella 400 mg suun kautta kerran päivässä; 75 potilaista ei ollut saanut aiempaa hoitoa ja 136 oli saanut aiempaa platinaa sisältävää solunsalpaajahoitoa. Viimeisestä tietojenkeruun katkaisupäivämäärästä alkaneen seuranta-ajan mediaani oli 17,1 kuukautta.

233 potilaan demografiset ominaisuudet olivat: 52,4 % naisia, 51,9 % valkoihoisia, 39,5 % aasialaisia, 3,9 % latinalaisamerikkalaisia, ja iän mediaani oli 60,0 vuotta (vaihteluväli: 26–87 vuotta), ja 37,8 % oli  $\geq$  65-vuotiaita. Valtaosalla potilaista oli ECOG-toimintakykyluokka lähtötilanteessa 0 (33,5 %) tai 1 (63,9 %), metastasoitunut tauti (97,4 %), adenokarsinooma (96,1 %), ja valtaosa ei ollut koskaan tupakoinut (62,2 %) tai oli aiemmin tupakoinut (33,5 %). Potilaista 37,3 %:lla oli ollut etäpesäkkeitä aivoissa. Aiemmin platinaa sisältävää solunsalpaajahoitoa saaneet potilaat (N = 136) olivat saaneet keskimäärin kahta (mediaani) aiempaa hoitoa (vaihteluväli 1–8). Platinaa sisältävän solunsalpaajahoidon lisäksi 40,4 % oli saanut PD-1:n/PD-L1:n estäjiä, 27,9 % oli saanut multikinaasin estäjiä ja 47,8 % potilaista oli saanut aiemmin sädehoitoa. 21,3 % potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä hoitoa (N = 75), oli saanut aiemmin sädehoitoa. RET-fuusiot todettiin 79,4 %:lla potilaista massiivisella rinnakkaissekvensoinnilla (NGS, 42,9 % kasvainnäytteistä; 15,9 % veri- tai plasmanäytteistä, 20,6 % ei tiedossa), 18,0 %:lla fluoresenssi *in situ* -hybridisaatiolla ja 2,6 %:lla muilla menetelmillä. Yleisimpiä RET-fuusiopartnereita olivat KIF5B (70,4 %) ja CCD6 (17,6 %).

Tehoa kuvaavien tulosten tiivistelmä on taulukossa 4. Ensimmäiseen vasteeseen kuluneen ajan mediaani oli 1,8 kuukautta koko potilasjoukolla (vaihteluväli: 0,9–11,4 kuukautta) samoin kuin aiemmin platinaa sisältävää solunsalpaajahoitoa saaneilla (vaihteluväli: 1,3–11,4 kuukautta) ja aiemmin hoitamattomilla potilailla (vaihteluväli: 0,9–6,1 kuukautta).

**Taulukko 4. Tehoa koskevat tulokset RET-fuusiopositiivista pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (ARROW) (tehoa koskeva potilasjoukko)**

<b>Tehon päätetapahtuma</b>	<b>Yhteensä (N = 233)</b>	<b>Aiempi platinaa sisältävä solunsalpaajahoido o (N = 136)</b>	<b>Aiempi platinaa sisältämätön systeeminen hoito (N = 22)</b>	<b>Aiemmin hoitamattomat (N = 75)</b>
<b>Kokonaisvasteluku</b> <sup>a</sup> (95 %:n luottamusväli)	64,4 % (57,9 %; 70,5 %)	58,8 % (50,1 %; 67,2 %)	72,7 % (49,8 %; 89,3 %)	72,0 % (60,4 %; 81,8 %)
Täydellinen vaste, n (%)	11 (4,7)	7 (5,1)	0	4 (5,3)
Osittainen vaste, n (%)	139 (59,7)	73 (53,7)	16 (72,7)	50 (66,7)
<b>Vasteen kesto</b>	<b>N = 150</b>	<b>N = 80</b>	<b>N = 16</b>	<b>N = 54</b>
Vasteen kesto, mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukautta	22,3 (14,7; ei saavutettu)	22,3 (15,1; ei saavutettu)	Ei saavutettu (9,2; ei saavutettu)	Ei saavutettu (9,0; ei saavutettu)
Potilaat, joilla vasteen kesto $\geq 6$ kuukautta <sup>b</sup> , %	68,0 %	73,8 %	81,3 %	55,6 %

<sup>a</sup> Sökkoutetun riippumattoman arvioijatahon (BICR) arvioima varmistettu kokonaisvasteluku

<sup>b</sup> Laskettu niiden vasteen saaneiden osuuden perusteella, joilla havaittu vasteen kesto vähintään 6 kuukautta

Tehoa koskevan potilasjoukon RET-fuusiopositiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavan 233 potilaan kokonaisvasteluku oli 64,4 % (95 %:n luottamusväli: 57,9, 70,5) ja vasteen kesto (mediaani) 22,3 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 14,7, ei saavutettu).

Potilailla, joilla oli KIF5B- tai CCDC6-fuusiopartneri, ei havaittu kliinisesti oleellista eroa tehossa. Sökkoutetun riippumattoman arvioijatahon (BICR) arvioimat vasteluvut olivat: kokonaisvasteluku 164 potilaalla, joilla oli KIF5B-fuusiopartneri = 67,7 % (95 %:n luottamusväli: 59,9; 74,8), ja kokonaisvasteluku 41 potilaalla, joilla oli CCDC6-fuusiopartneri = 68,3 % (95 %:n luottamusväli: 51,9; 81,9).

10 potilaalla, joiden vaste oli arvioitavissa ja joilla oli lähtötilanteessa etäpesäkkeitä aivoissa, riippumattoman arvioijatahon arvioima kokonaisvasteluku aivoissa oli 70,0 % (95 %:n luottamusväli: 34,8; 93,3), ja näistä 3 potilaalla oli täydellinen vaste. Pralsetinibihoito pienensi kaikkien potilaiden kohdeleesioita aivoissa.

#### lääkkäät potilaat

ARROW-tutkimuksessa (N = 528) 37,8 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. Farmakokinetiikassa, turvallisuudessa tai tehossa ei yleisesti havaittu eroja nuorempiin potilaisiin verrattuna.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Gavreto-valmisteen käytöstä keuhkosityövän (pienisoluisen ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän) hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).



## Ehdollinen hyväksyntä

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Pralsetinibin  $C_{\max}$ - ja AUC-arvo suurenevät epäjohdonmukaisesti annosvälillä 60–600 mg kerran päivässä (0,15–1,5-kertainen suositeltuun annokseen nähden); farmakokinetiikka oli terveillä vapaaehtoisilla lineaarinen annosvälillä 200–400 mg. Pralsetinibin pitoisuus plasmassa saavutti vakaan tilan 3–5 päivässä.

Suosittelua annosta 400 mg kerran päivässä paastotilassa käytettäessä pralsetinibin vakaan tilan keskimääräinen  $C_{\max}$ -arvo oli 2830 ng/ml ja vakaassa tilassa keskimääräinen käyrän alle jäävä pinta-ala ( $AUC_{0-24h}$ ) oli 43900 h•ng/ml. Toistuvan annon jälkeen keskimääräinen kumuloitumissuhde oli ~ 2-kertainen.

### Imeytyminen

Pralsetinibikerta-annosten 60–600 mg (0,15–1,5-kertainen hyväksytyyn suositeltuun annokseen nähden) jälkeen huippupitoisuuteen kuluneen ajan ( $T_{\max}$ ) mediaani oli 2,0–4,0 tuntia. Pralsetinibin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty.

### *Ruoan vaikutus*

Kun pralsetinibin kerta-annos 200 mg annettiin runsasrasvaisen aterian (noin 800–1000 kaloria, josta 50–60 % kaloreista rasvasta) kanssa, pralsetinibin keskimääräinen (90 %:n luottamusväli)  $C_{\max}$ -arvo suureni 104 % (65 %, 153 %), keskimääräinen (90 %:n luottamusväli)  $AUC_{0-\infty}$  suureni 122 % (96 %, 152 %) ja  $T_{\max}$ -arvon mediaani pidentyi 4 tunnista 8,5 tuntiin verrattuna valmisteeseen ottamiseen paastotilassa.

### Jakautuminen

Pralsetinibin keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 3,8 l/kg (268 l). Pralsetinibin proteiineihin sitoutuminen plasmassa on 97,1 % ja riippumaton pitoisuudesta. Veri-plasmasuhde on 0,6–0,7.

### Biotransformaatio

Pralsetinibi metaboloituu *in vitro* pääasiassa CYP3A4:n ja UGT1A4:n välityksellä ja vähemmässä määrin CYP2D6:n ja CYP1A2:n välityksellä.

Terveille tutkittaville suun kautta annetun radioaktiivisesti merkityn noin 310 mg:n pralsetinibikerta-annoksen jälkeen oksidaatioissa (M531, M453, M549b) ja glukuronidaatioissa (M709) muodostuneita pralsetinibin metaboliitteja havaittiin vain vähän tai hyvin vähän (~ 5 %).

### Eliminaatio

400 mg:n pralsetinibikerta-annoksen (suositeltu annos) jälkeen pralsetinibin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli 14,7 tuntia ja useiden 400 mg:n pralsetinibiannosten jälkeen 22,2 tuntia.

Pralsetinibin vakaan tilan keskimääräinen näennäinen oraalinen puhdistuma ( $CL/F$ ) on 9,1 l/h.

Terveille tutkittaville suun kautta annetun radioaktiivisesti merkityn pralsetinibikerta-annoksen jälkeen 72,5 % radioaktiivisesta annoksesta havaittiin ulosteessa (66 % muuttumattomana aineena) ja 6,1 % virtsassa (4,8 % muuttumattomana aineena).

### Yhteisvaikutukset CYP:n substraattien kanssa

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että pralsetinibi on kliinisesti oleellisina pitoisuuksina CYP3A4/5:n aikariippuvainen estäjä. Pralsetinibi voi kliinisesti oleellisina pitoisuuksina estää tai indusoida CYP2C8:aa, CYP2C9:ää ja CYP3A4/5:ttä.

### Yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että pralsetinibi saattaa kliinisesti oleellisina pitoisuuksina estää P-gp:tä, BCRP:tä, OATP1B1:tä, OATP1B3:a, OAT1:tä, MATE1:tä ja MATE2-K:ta. Pralsetinibi on P-gp:n substraatti (ks. kohta 4.5).

Kuljettajaproteiineilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että pralsetinibi saattaa kliinisesti oleellisina pitoisuuksina olla P-glykoproteiinin (P-gp:n) ja BRCP:n substraatti.

### Erityiset potilasryhmät

Pralsetinibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti oleellisia eroja iän (19–87 vuotta), sukupuolen, etnisen taustan (valkoihoinen, mustaihoinen tai aasialainen), painon (34,9–128 kg), lievän tai keskivaikean (Cockcroft-Gaultin menetelmällä arvioitu  $CL_{CR}$  30–89 ml/min) munuaisten vajaatoiminnan eikä lievän maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiinipitoisuus  $\leq$  ULN ja ASAT  $>$  ULN tai kokonaisbilirubiinipitoisuus  $>$  1–1,5 kertaa ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa) perusteella. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan ( $CL_{CR}$  15–29 ml/min), loppuvaiheen munuaissairauden ( $CL_{CR} <$  15 ml/min) tai keskivaikean tai vaikean maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiinipitoisuus  $>$  1,5 kertaa ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa) vaikutusta pralsetinibin farmakokinetiikkaan ei tunneta (ks. kohta 4.2). Näin ollen edellä mainittujen erityisten potilasryhmien annosta ei tarvinnut muuttaa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Toistettuja annoksia koskevat toksisuustutkimukset

Enintään 13 viikkoa kestäneet tutkimukset rotilla ja cynomolgus-apinoilla tehtiin altistuksilla, jotka olivat samankaltaisia kuin pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla todettu ihmisen altistus (AUC) vakaassa tilassa käytettäessä 400 mg:n annoksia kerran päivässä. Tutkimusten ensisijaisia havaintoja olivat kasvulevyjen dysplasia rotilla (2 kertaa marginaali) ja hematologiset vaikutukset (1 kertaa marginaali) kummallakin lajilla. Muita haitallisia havaintoja suuremmilla altistuksilla olivat rappeumamuutokset urosten ja naaraiden lisääntymiselimissä (2 kertaa marginaali) ja suurentunut veren fosforipitoisuus sekä vastaava mineralisaatio rotan pehmytkudoksissa ( $\geq$  2 kertaa marginaali) ja sydänlihaksen verenvuoto rotalla (4,4 kertaa marginaali). Rotilla havaittiin kohonnutta verenpainetta kerta-annoksen 25 mg/kg (2 kertaa) jälkeen. Pralsetinibin hättävaiikutuseton taso (No-Observed-Adverse-Effect-Level, NOAEL) 13 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa oli kummallakin lajilla 10 mg/kg/vrk, mikä vastaa altistusmarginaalia (AUC) 1 kertaa ihmisen altistukseen nähden.

Paikallisen altistuksen ja toksisuuden osalta maha-suolikanavan häiriöitä ei havaittu kummallakaan lajilla NOAEL-annokseen 10 mg/kg (0,9 kertaa ihmisen marginaali) saakka. Apinoilla havaittiin suuremmilla annoksilla maha-suolikanavan haavaumia ja verenvuotoja.

### Alkiotoksisuus/teratogeenisuus

Alkion ja sikiön kehitystä koskeneessa tutkimuksessa pralsetinibin anto rotille organogeneesin aikana oli teratogeenista ja alkiotoksista altistuksilla, jotka olivat pienemmät kuin ihmisen kliininen altistus (AUC) vakaassa tilassa käytettäessä 400 mg:n annoksia kerran päivässä. Noin 0,2-kertaisella altistuksella ihmisen altistukseen verrattuna havaittiin epämuodostumia, mukaan lukien viskeraalisia (pääasiassa munuaiset ja kohtu) ja luuston (nikamat, kylkiluut, kylkirusto ja nikaman keskiosan poikkeavuudet). 0,5-kertaisella altistuksella ihmisen altistukseen verrattuna todettiin alkiokuolemia

implantaation jälkeen ja ne lisääntyivät 100 %:n ilmaantuvuuteen 1,5-kertaisella altistuksella ihmisen altistukseen nähden.

### Lisääntymistoksisuus

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä selvittänyt tutkimus tehtiin hoitoa saaneilla urosrotilla, jotka parittelivat hoitoa saaneiden naarasrottien kanssa. Pralsetinibi ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden paritteluun eikä kykyyn tulla tiineeksi. Implantaation jälkeisiä alkiokuolemia havaittiin alkion ja sikiön kehitystoksikologisten tutkimusten havaintojen mukaisesti niinkin pienillä annoksilla kuin 5 mg/kg (13 viikkoa kestäneistä toksikologisista rottakokeista saatujen toksikokineettisten tietojen perusteella noin 0,3 kertaa ihmisen altistus (AUC) kliinisellä annoksella 400 mg). Annostasolla 20 mg/kg (noin 2,5–3,6 kertaa ihmisen altistus) 82 %:lla naarasrotista pentueet olivat täysin resorboituneet ja 92 % alkioista oli kuollut implantaation jälkeen (varhainen resorptio).

13 viikkoa kestäneessä toistuvia annoksia koskeneessa toksikologisessa tutkimuksessa urosrotilla todettiin mikroskooppista kivesten tiehyiden rappeumaa/atrofiaa, josta aiheutui solujätteitä ja siittiöiden vähenemistä lisäkiivesten luumenissa. Nämä korreloivat kivesten ja lisäkiivesten keskimäärin alemman painon kanssa sekä pehmeitä ja pieniä kiveksiä koskeneiden silmämääräisten havaintojen kanssa. Naarasrotilla todettiin keltarauhasen rappeumaa munasarjoissa. Nämä vaikutukset havaittiin kummallakin sukupuolella pralsetinibiannoksella  $\geq 10$  mg/kg/vrk, joka on noin 0,9-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen AUC:n perusteella käytettäessä kliinistä annosta 400 mg kerran päivässä.

13 viikkoa kestäneessä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta apinoilla selvittäneessä tutkimuksessa ei todettu havaintoja lisääntymiselimissä, kun annos oli enimmillään 10 mg/kg/vrk (noin 1 kertaa ihmisen altistus annoksella 400 mg kerran päivässä).

### Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Pralsetinibi ei ollut mutageeninen *in vitro* bakteerien mutageenisuustestissä (Ames) ja se oli negatiivinen sekä ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuusmäärityksessä *in vitro* että rottien luuytimen mikrotumakokeissa *in vivo*.

Pralsetinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Hypromelloosi  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Tärkkelys, esigelatinoitu  
Natriumvetykarbonaatti  
Sitruunahappo  
Magnesiumstearaatti

#### Kapselin kuori

Briljanttisininen FCF (E133)  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)

## Painoväri

Shellakka  
Propyleeniglykoli (E1520)  
Kaliumhydroksidi  
Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Suurtiheyspolyeteenipurkki (HDPE), jossa turvasuljin (polypropeenaa) ja folioitu induktiosinettiiviste ja kuivausainepussi (silikageeliä).  
Pakkauskoot: 60, 90 tai 120 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. marraskuuta 2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN  
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN  
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **· Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **· Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Pralsetinibin tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi tarkemmin aikuisille potilaille, joilla on RET-fuusiopositiivinen pitkälle edennyt ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, myyntiluvan haltijan pitää toimittaa tulokset tehon arvioinnissa mukana olleesta potilasjoukosta (noin 116:sta aiemmin hoitamattomasta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavasta potilaasta ja lisäseuranta 136:sta aiempaa platinahoitoa saaneesta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavasta potilaasta), jotka olivat mukana BLU-667-1101-tutkimuksessa. Tutkimus oli vaiheen 1/2 pralsetinibitutkimus kilpirauhassyöpää tai ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla tai potilailla, joilla oli muita pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia.	31. joulukuuta 2022
Pralsetinibin tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi tarkemmin aikuisille, jotka sairastavat RET-fuusiopositiivista pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää, myyntiluvan haltijan pitää toimittaa tulokset satunnaistetusta, avoimesta vaiheen 3 tutkimuksesta BLU-667-2303, jossa pralsetinibia verrataan RET-fuusiopositiivisen metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän tavanomaiseen ensilinjan hoitoon.	31. joulukuuta 2026

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gavreto 100 mg kovat kapselit  
pralsetinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg pralsetinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kovaa kapselia  
90 kovaa kapselia  
120 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Älä niele purkissa olevaa kuivausainepussia

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1555/001 60 kovaa kapselia  
EU/1/21/1555/002 90 kovaa kapselia  
EU/1/21/1555/003 120 kovaa kapselia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Gavreto 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gavreto 100 mg kovat kapselit  
pralsetinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg pralsetinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kovaa kapselia  
90 kovaa kapselia  
120 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Älä niele purkissa olevaa kuivausainepussia

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt.viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Rochen logo

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1555/001 60 kovaa kapselia  
EU/1/21/1555/002 90 kovaa kapselia  
EU/1/21/1555/003 120 kovaa kapselia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Gavreto 100 mg kovat kapselit pralsetinibi**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Gavreto on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Gavreto-valmistetta
3. Miten Gavreto-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gavreto-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Gavreto on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Gavreto on**

Gavreto on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on pralsetinibi.

##### **Mihin Gavreto-valmistetta käytetään**

Gavreto-valmistetta käytetään aikuisille edenneen tietynlaista uudelleenjärjestymistä RET-geenissä (rearranged during transfection -geenissä) ja kun aiemmin ei ole käytetty RET-geeniä estävää toista lääkettä.

##### **Miten Gavreto vaikuttaa**

Potilailla, joiden syöpä johtuu muutoksesta RET-geenissä, geenimuutos aiheuttaa elimistössä poikkeavan valkuaisaineen eli RET-fuusioproteiinin muodostumista, minkä seurauksena solut voivat kasvaa hallitsemattomasti ja aiheutuu syöpä. Gavreto estää RET-fuusioproteiinien toimintaa, joten se voi hidastaa keuhkosyövän kasvua tai pysäyttää sen. Se saattaa myös pienentää syöpäkasvainta.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten Gavreto vaikuttaa tai miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Gavreto-valmistetta

### Älä ota Gavreto-valmistetta

- jos olet allerginen pralsetinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Gavreto-valmistetta

- jos sinulla on aiemmin ollut muita keuhko- tai hengitysongelmia kuin keuhkosityöpä
- jos sinulla on ollut korkea verenpaine
- jos sinulla on ollut maksavaivoja
- jos sinulla on ollut verenvuoto-ongelmia.

Gavreto voi aiheuttaa haittavaikutuksia, joista sinun pitää kertoa heti lääkärille. Tällaisia ovat

- **keuhkotulehdus (pneumoniitti).** Gavreto voi aiheuttaa hoidon aikana vaikea-asteista, henkeä uhkaavaa tai kuolemaan johtavaa keuhkojen turpoamista (tulehdus). Oireet voivat olla samankaltaisia kuin keuhkosityövän oireet. Kerro heti lääkärille, jos sinulla on uusia oireita tai aiemmat oireet pahenevat. Tällaisia oireita voivat olla hengitysvaikeudet, hengästyneisyys tai limainen tai kuiva yskä tai kuume.
- **korkea verenpaine (hypertensio).** Gavreto voi lisätä korkean verenpaineen esiintymistä. Lääkäri seuraa verenpainettasi ennen hoidon aloittamista, yhden viikon hoidon jälkeen ja sen jälkeen tarpeen mukaan. Jos sinulla on verenpainelääkityksellä huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine, keskustele lääkärin kanssa, sillä verenpaine on tärkeää saada hoitotasapainoon ennen Gavreto-hoidon aloittamista.
- **maksavaurio (transaminaasipitoisuuksien suureneminen).** Lääkäri ottaa verikokeita ennen hoidon aloittamista, 2 viikon välein kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen tarvittaessa. Näin tarkistetaan, ettei sinulla ole maksavaivoja Gavreto-hoidon aikana. Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu jotakin seuraavista oireista: ihon tai silmänvalkuaisten muuttuminen keltaiseksi, kipu mahan alueen oikealla puolella, tumma virtsa, ihon kutina, tavanomaista vähäisempi nälän tunne, pahoinvointi tai oksentelu, väsymyksen tunne, tavanomaista herkemmin ilmaantuvat verenvuodot tai mustelmat.
- **verenvuoto-ongelmat.** Gavreto-hoidon aikana voi ilmaantua vakavaa verenvuotoa. Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu jotakin seuraavista oireista: verinen oksennus tai oksennus, joka näyttää kahvinpuruilta, verta tai verihyytymiä sisältävät yskökset, vaaleanpunainen tai ruskea virtsa, punainen tai musta (tervamainen) uloste, epätavallinen verenvuoto tai mustelmat, tavallista runsaampi kuukautisvuoto, epätavallinen verenvuoto emättimestä, toistuvat nenäverenvuodot, uneliaisuus tai herättämisaiveus.
- **poikkeavuudet sydänsähkökäyrässä.** Gavreto-hoidosta voi aiheutua sydänsähkökäyrän (EKG) poikkeavuuksia. Sinulta rekisteröidään sydänsähkökäyrä ennen Gavreto-hoitoa ja hoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulla on pyörrytystä tai sydämentykytystä, sillä ne voivat olla sydänsähkökäyrän poikkeavuuksien oireita.

Tarkkaile näitä oireita Gavreto-hoidon aikana. Ks. lisätietoja kohdasta 4 Haittavaikutukset.

### Lapset ja nuoret

Gavreto-valmistetta ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla. Älä anna tätä lääkettä lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

### Muut lääkevalmisteet ja Gavreto

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Gavreto voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta ja tietyt muut lääkkeet voivat muuttaa Gavreto-valmisteen vaikutusta.



**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin otat Gavreto-kapseleita, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:**

Seuraavat lääkkeet voivat voimistaa Gavreto-kapseleiden pitoisuutta veressä:

- AIDS:n/HIV:n hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri, sakinaviiri)
- infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet; tällaisia ovat mm. lääkkeet sieni-infektioiden hoitoon (sienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli) ja tiettytyypiset lääkkeet bakteeri-infektioiden hoitoon (antibiootit, kuten telitromysiini)
- nefatsodoni, joka on masennuksen hoitoon käytettävä lääke.

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää Gavreto-kapseleiden tehoa:

- kouristuskohautuksia estävät lääkkeet (epilepsialääkkeet, kuten fenytoiini, karbamatsepiini tai fenobarbitaali)
- tuberkuloosin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini)
- mäkikuisma, joka on masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.

Gavreto voi muuttaa joidenkin muiden lääkkeiden vaikutusta, mukaan lukien:

- siklosporiini
- paklitakseli
- varfariini.

Tässä ei ole välttämättä lueteltu kaikkia lääkkeitä, joilla voi olla yhteisvaikutuksia Gavreto-kapseleiden kanssa.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen minkään lääkkeen ottamista.

**Gavreto ruuan ja juoman kanssa**

Sinun on vältettävä greippimehun juomista ja greippihedelmien tai pomeranssin syömistä Gavreto-hoidon aikana.

**Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ehkäisy naisille:

Sinun on vältettävä raskaaksi tulemista tämän lääkkeen käytön aikana. Jos voit saada lapsia, sinun on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä (esimerkiksi kaksoisestemenetelmää, kuten kondomia ja pessaaria) hoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan hoidon loppumisen jälkeen. Gavreto voi heikentää hormonaalisten ehkäisymenetelmien (esim. ehkäisytablettien) tehoa, joten hormonaalisia ehkäisymenetelmiä ei katsota erittäin tehokkaiksi. Jos hormonaalisen ehkäisyn käyttöä ei voida välttää, sitä on käytettävä yhdistelmänä kondomin kanssa.

Ehkäisy miehille:

Miesten, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa sinulle ja kumppanillesi sopivista ehkäisymenetelmistä.

### Raskaus:

Tätä lääkettä ei suositella raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä. Vältä raskaaksi tuloa hoidon aikana, sillä tämä lääke voi vahingoittaa sikiötä. Lääkäri kertoo sinulle Gavreto-kapseleiden ottamisesta raskauden aikana aiheutuvista mahdollisista riskeistä.

Lääkäri saattaa tarkistaa ennen hoidon aloittamista, oletko raskaana.

### Imetys:

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Ei tiedetä, erittyykö Gavreto rintamaitoon. Sinun ei pidä imettää, kun saat hoitoa tällä lääkkeellä eikä vähintään 1 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa, mikä on paras tapa ruokkia lasta tänä aikana.

### Hedelmällisyys:

On mahdollista, että tämä lääke vaikuttaa pysyvästi kykyyn saada lapsia. Sinua kehoitetaan keskustelemaan lääkärin kanssa siemennesteen tai munasolujen talteenotosta ennen Gavreto-hoitoa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Gavreto voi vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Gavreto voi aiheuttaa uupumusta. Jos näin tapahtuu, älä aja autoa tai käytä raskaita koneita kunnes oireesi häviävät. Keskustele lääkärisi kanssa siitä, voitko ajaa autoa tai käyttää koneita.

### **Gavreto sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **3. Miten Gavreto-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on 400 mg (4 kapselia) suun kautta kerran päivässä.

Jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia, lääkäri saattaa muuttaa annostasi, keskeyttää hoidon tilapäisesti tai lopettaa hoidon kokonaan. Älä muuta Gavreto-annostasi äläkä lopeta sen käyttöä, ellei lääkäri niin kehota.

Gavreto otetaan suun kautta. Niele kapselit kokonaisina vesilasillisen kanssa tyhjään mahaan. Älä syö vähintään kahteen tuntiin ennen Gavreto-kapseleiden ottamista äläkä vähintään tuntiin niiden ottamisen jälkeen.

Jos oksennat Gavreto-annoksen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraavana päivänä tavanomainen Gavreto-annos.

### **Jos otat enemmän Gavreto-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet vahingossa ottanut liian monta kapselia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

### **Jos unohdat ottaa Gavreto-kapseleita**

Jos unohdat Gavreto-annoksen, ota se samana päivänä heti kun muistat. Ota seuraavana päivänä tavanomainen Gavreto-annos.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

##### Vakavimmat haittavaikutukset

**Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia. Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista** (ks. myös kohta 2):

- uudenlaisia hengitysvaikeuksia tai merkkejä hengitysvaikeuksien pahenemisesta, hengenahdistusta tai yskää, johon saattaa liittyä liman irtoamista, tai kuumetta
- korkea verenpaine
- ihon tai silmänvalkuaisten muuttuminen keltaiseksi, kipu mahan alueen oikealla puolella, tumma virtsa, ihon kutina, tavanomaista vähäisempi nälän tunne, pahoinvointi tai oksentelu, väsymyksen tunne, tavanomaista herkemmin ilmaantuvat verenvuodot tai mustelmat (mahdollisia maksaongelmien oireita)
- verenvuoto, johon liittyy oireita kuten veriset yskökset.

##### Muita haittavaikutuksia:

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

**Hyvin yleiset** (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- keuhkoinfektio
- virtsarakon tulehdus
- verikokeissa todettava veren punasolujen väheneminen
- verikokeessa todettava tietyntyyppisten veren valkosolujen (esim. neutrofiilien, lymfosyyttien, ym.) väheneminen
- verihiutaleiden vähyys
- verikokeissa todettava veren kivennäisaineiden lisääntynyt tai vähentynyt määrä
- muuttunut makuaisi
- päänsärky
- kohonnut verenpaine
- verenvuoto
- keuhkotulehdus
- yskä
- hengenahdistus
- ummetus
- ripuli
- silmien, suun ja ihon kuivuus
- vatsakipu
- oksentelu
- ihon ja silmien keltaisuus
- ihottuma
- luu- tai lihaskipu
- voimattomuus
- turvotukset (esim. jalkaterissä, nilkoissa, kasvoissa, silmissä, nivelissä)
- kuume
- verikokeessa todettavat muutokset maksan tuottamien aineiden (aspartaattiaminotransferaasi, alaniiniaminotransferaasi, alkalinen fosfataasi, bilirubiini,) määrissä
- verikokeessa todettava munuaisten toiminnan arvioinnissa käytettävän tärkeän aineen (kreatiniini) suurentunut pitoisuus
- verikokeessa todettava lihasten toiminnan kannalta tärkeän entsyymien (kreatiini fosfokinaasi) suuri määrä veressä.

**Yleiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- kivulias turvotus ja haavaumat suussa
- sydänsähkökäyrässä todettava pidentynyt QT-aika.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Gavreto-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä ja ulkokotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä jos huomaat, että purkki on vahingoittunut tai siinä on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Gavreto sisältää**

- Vaikuttava aine on pralsetinibi. Yksi kova kapseli sisältää 100 mg pralsetinibia.
- Muut aineet ovat:
  - kapselin sisällön aineet ovat hypromelloosi, mikrokiteinen selluloosa, esigelatinoitu tärkkelys, natriumvetykarbonaatti, sitruunahappo ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2 Gavreto sisältää natriumia)
  - kapselikuoren aineet ovat briljanttisininen FCF (E133), hypromelloosi ja titaanidioksidi (E171).
  - painoväri sisältää shellakkaa, propyleeniglykolia, kaliumhydroksidia ja titaanidioksidia (E171).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Gavreto 100 mg kovat kapselit ovat vaaleansinisiä, läpinäkymättömiä kovia kapseleita, joiden kuoren runko-osaan on painettu valkoisella painovärillä ”BLU-667” ja kapselikuoren kansiosaan ”100 mg”.

Gavreto on saatavana muovipurkissa, jossa on turvasuljin ja joka sisältää 60, 90 tai 120 kovaa kapselia sekä kuivausainepussin. Yksi kartonkikotelo sisältää yhden purkin.

Pidä kuivausainepussi purkissa. Kuivausaine on kosteutta imevää materiaalia pienessä pussissa kapseleiden suojaamiseksi kosteudelta. Älä niele kuivausainetta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **Мyyntiluvan haltija**

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

## **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

### **Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

### **Malta**

(See Ireland)

### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88.

### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

### **România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>