

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GAVRETO 100 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 100 mg pralsetiniba (*pralsetinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Gaiši zila, necaurspīdīga 0. izmēra (22 mm gara un 7 mm plata) cietā kapsula ar baltas tintes apdruku “BLU-667” uz kapsulas apvalka korpusa daļas un “100 mg” uz kapsulas apvalka vāciņa daļas.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Gavreto monoterapijā ir indicēts pieaugušo pacientu ārstēšanai, kuriem ir progresējošs RET (*rearranged during transfection*) saplūšanas pozitīvs nesikšūnu plaušu vēzis (NSSPV), kas iepriekš nav ārstēts ar RET inhibitoru.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Pacienti RET saplūšanas pozitīva progresējoša NSSPV ārstēšanai jāatlasa, pamatojoties uz validētu testa metodi.

#### Devas

Ieteicamā deva ir 400 mg pralsetiniba vienu reizi dienā tukšā dūšā (skatīt "Lietošanas veids"). Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Ja pēc pralsetiniba devas lietošanas rodas vemšana, pacients nedrīkst lietot papildu devu, bet terapija jāturpina, lietojot nākamo plānoto devu.

#### *Izlaistas devas*

Ja tiek izlaista pralsetiniba deva, pacientam tā jālieto, tiklīdz iespējams tajā pašā dienā. Regulāra pralsetiniba lietošana katru dienu jāatsāk nākamajā dienā.

#### *Devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā*

Lai ārstētu nevēlamās blakusparādības, var apsvērt terapijas pārtraukšanu ar devas samazināšanu vai bez tās, ņemot vērā smaguma pakāpi un klīniskās izpausmes.

Pacientiem devu var samazināt ik pa 100 mg līdz minimālai devai 100 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuri nešanas iekšķīgi lietotu 100 mg devu vienu reizi dienā, Gavreto lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

Ieteikumi par devas pielāgošanu nevēlamo blakusparādību gadījumā ir sniegti 1. tabulā.

### 1. tabula. Ieteicamā Gavreto devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

<b>Nevēlamā blakusparādība</b>	<b>Smaguma pakāpe<sup>a</sup></b>	<b>Devas pielāgošana</b>
<b>Pneimonīts/intersticiāla plaušu slimība (IPS)</b> (skatīt 4.4. apakšpunktu)	1. vai 2. pakāpe	Uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar Gavreto līdz blakusparādības izzušanai. Atsākt zāļu lietošanu samazinātā devā.  Recidivējoša pneimonīta/IPS gadījumā pilnīgi pārtraukt Gavreto lietošanu.
	3. vai 4. pakāpe	Pneimonīta/IPS gadījumā pilnīgi pārtraukt lietošanu.
<b>Hipertensija</b>	3. pakāpe	Uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar Gavreto, ja rodas 3. pakāpes hipertensija, kas saglabājas, neraugoties uz optimālu antihipertensīvu terapiju. Kad hipertensija tiek kontrolēta, atsākt zāļu lietošanu samazinātā devā.
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt Gavreto lietošanu.
<b>Transamināžu līmeņa paaugstināšanās</b>	3. vai 4. pakāpe	Uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar Gavreto un kontrolēt aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeni vienu reizi nedēļā, līdz traucējuma smagums samazinājies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim.  Atsākt lietošanu samazinātā devā.  Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar Gavreto, ja atkārtoti paaugstinās transamināžu līmenis līdz 3. pakāpei vai augstāk.
<b>Asiņošanas gadījumi</b>	3. vai 4. pakāpe	Uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar Gavreto, līdz traucējuma smagums samazinājies līdz 1. pakāpei.  Atsākt lietošanu samazinātā devā.  Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar Gavreto, ja rodas dzīvībai bīstama vai atkārtota smaga asiņošana.
<b>QT intervāla pagarināšanās</b>	3. pakāpe	Uz laiku pārtraukt Gavreto lietošanu, ja QTc ir >500 ms, līdz QTc intervāls ir atjaunojies līdz <470 ms.  Atsākt zāļu lietošanu tādā pašā devā, ja ir noteikti un novērsti QT intervāla pagarināšanos izraisījušie faktori.  Atsākt zāļu lietošanu samazinātā devā, ja nav noteikti citi faktori, kas izraisa QT intervāla pagarināšanos.
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar Gavreto, ja rodas dzīvībai bīstama aritmija.

<b>Nevēlamā blakusparādība</b>	<b>Smaguma pakāpe<sup>a</sup></b>	<b>Devas pielāgošana</b>
<b>Citas klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības</b> (skatīt 4.8. apakšpunktu)	3. vai 4. pakāpe	Uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar Gavreto, līdz stāvoklis uzlabojies līdz ≤2. pakāpei. Atsākt lietošanu samazinātā devā.  Pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu, ja atkārtoti rodas 4. pakāpes blakusparādības.

<sup>a</sup> Nevēlamo blakusparādību pakāpe noteikta atbilstoši Nacionālā vēža institūta nevēlamo blakusparādību vispārējiem terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI-CTCAE*), 4.03. versija.

*Devas pielāgošana, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem citohroma P-450 (CYP)3A4 inhibitoriem vai ar kombinētiem P-glikoproteīna (P-gp) un spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem*

No pralsetiniba lietošanas vienlaicīgi ar zināmiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai ar kombinētiem P-gp un spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem ir jāizvairās (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vai ar kombinētu P-gp un spēcīgu CYP3A4 inhibitoru nav iespējams izvairīties, jāsamazina lietotā pralsetiniba deva saskaņā ar 2. tabulā sniegtajiem ieteikumiem. Kad pēc spēcīga CYP3A4 inhibitora vai kombinēta P-gp un spēcīga CYP3A4 inhibitora lietošanas pārtraukšanas ir pagājuši 3–5 eliminācijas pusperiodi, jāatsāk pralsetiniba lietošana devā, kāda tika izmantota pirms inhibitora lietošanas.

## **2. tabula. Ieteicamā Gavreto devas pielāgošana, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai ar kombinētiem P-gp un spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem**

<b>Pašlaik lietotā Gavreto deva</b>	<b>Ieteicamā Gavreto deva</b>
400 mg iekšķīgi vienu reizi dienā	200 mg iekšķīgi vienu reizi dienā
300 mg iekšķīgi vienu reizi dienā	200 mg iekšķīgi vienu reizi dienā
200 mg iekšķīgi vienu reizi dienā	100 mg iekšķīgi vienu reizi dienā

*Devas pielāgošana, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem*

No pralsetiniba lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem ir jāizvairās (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgu CYP3A4 induktoru, jāpalielina pralsetiniba deva, lai sākot ar septīto pralsetiniba un spēcīga CYP3A4 induktora vienlaicīgās lietošanas dienu tiktu lietota divas reizes lielāka pralsetiniba deva par pašreizējo. Kad pēc spēcīga CYP3A4 induktora lietošanas pārtraukšanas pagājušas vismaz 14 dienas, jāatsāk pralsetiniba lietošana devā, kāda tika izmantota pirms induktora lietošanas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (pēc *Cockcroft-Gault* formulas aprēķinātais kreatinīna klīrenss [ $CL_{CR}$ ] 30-89 ml/min) devas pielāgošana nav ieteicama. Pralsetinibs nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $CL_{CR}$  15-29 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā ( $CL_{CR}$  <15 ml/min). Tā kā pralsetiniba eliminācija caur nierēm ir neliela, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns ≤ normas augšējo robežu [NAR] un ASAT līmenis > NAR vai kopējais bilirubīns > 1-1,5 reizes virs NAR un jebkāds ASAT līmenis) devas pielāgošana nav ieteicama. Pralsetinibs nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, tādēļ tā lietošana pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Gados vecāki cilvēki*

Pacientiem vecumā no 65 gadiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

Prasētība drošums un efektivitāte, lietojot pediātriskiem pacientiem ar RET saplūšanas pozitīvu progresējošu NSŠPV vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Gavreto ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Pacientiem cietās kapsulas jānorij veselas, tukšā dūšā, uzdzertot glāzi ūdens. Pacienti nedrīkst ēst vismaz divas stundas pirms un vismaz vienu stundu pēc prasētības lietošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Pneimonijs/IPS

Pacientiem, kuri prasētību saņēma klīniskajos pētījumos, ziņots par smagiem, dzīvībai bīstamiem vai letāliem pneimonijs/IPS gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientus, kuriem bija pneimonijs vai IPS ar klīniskiem simptomiem, izslēdza no klīniskajiem pētījumiem.

Pacientiem jāiesaka nekavējoties sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, lai paziņotu par jauniem ar elpceļiem saistītiem simptomiem vai šādu simptomu pastiprināšanos.

Pacienti, kuri ziņo par akūtiem ar elpceļiem saistītiem simptomiem vai to pastiprināšanos, kas liecina par pneimonijs/IPS (piemēram, par aizdusu, klepu un drudzi), ir jāizmeklē, lai izslēgtu citus iespējamus cēloņus. Ja pneimonijs/IPS uzskata par saistītu ar prasētību, atkarībā no apstiprinātā pneimonijs/IPS smaguma pakāpes Gavreto lietošana ir jāpārtrauc uz laiku, jāsamazina tā deva vai lietošana jāpārtrauc pilnīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Hipertensija

Klīniskajos pētījumos ar prasētību ārstētajiem pacientiem ir novērota hipertensija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar terapiju saistītu hipertensiju visbiežāk ārstēja ar antihipertensīvām zālēm.

Pacientiem, kuriem ir nekontrolēta hipertensija, ārstēšanu ar Gavreto nedrīkst uzsākt. Esošai hipertensijai pirms Gavreto terapijas uzsākšanas ir jābūt atbilstoši kontrolētai. Asinsspiedienu ieteicams kontrolēt pēc 1 nedēļas, turpmāk vismaz vienu reizi mēnesī un atbilstoši klīniskai nepieciešamībai. Atbilstoši nepieciešamībai jāsāk vai jāpielāgo antihipertensīvā terapija. Ņemot vērā ārstēšanas laikā ar Gavreto novērotās hipertensijas smaguma pakāpi, šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc uz laiku, ir jāsamazina to deva vai lietošana jāpārtrauc pilnīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Paaugstināts transamināžu līmenis

Pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēmuši prasētību, ir ziņots par smagiem transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

ALAT un ASAT līmenis jākontrolē pirms Gavreto lietošanas uzsākšanas, ik pēc 2 nedēļām pirmos 3 mēnešus, pēc tam vienu reizi mēnesī un atbilstoši klīniskai nepieciešamībai. Ņemot vērā ārstēšanas laikā ar Gavreto novērotās transamināžu līmeņa paaugstināšanās smaguma pakāpi, ārstēšana ar Gavreto ir jāpārtrauc uz laiku, ir jāsamazina šo zāļu deva vai to lietošana jāpārtrauc pilnīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Asiņošanas gadījumi

Gavreto lietošanas laikā ir iespējami smagas, tai skaitā letālas, asiņošanas gadījumi. Pacienti ar dzīvībai bīstamu vai recidivējošu smagu asiņošanu Gavreto lietošana pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## QT intervāla pagarināšanās

Pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos ir saņēmuši Gavreto, ir novērota QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ pirms ārstēšanas ar Gavreto uzsākšanas, pacientiem QTc intervālam jābūt  $\leq 470$  ms un elektrolītu līmenim serumā jābūt normas robežās. Hipokaliēmija, hipomagnēmija un hipokalcēmija ir jānovērš gan pirms Gavreto terapijas uzsākšanas, gan tās laikā. Elektrokardiogramma (EKG) un elektrolītu līmenis serumā jākontrolē Gavreto terapijas pirmās nedēļas un pirmā mēneša beigās un pēc tam periodiski atbilstoši klīniskām indikācijām, atkarībā arī no citu riska faktoru (piemēram, interkurenta caureja, vemšana, slikta dūša, vienlaicīgi lietotas zāles) esamības.

Pralsetinibs piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir sirds aritmija vai QT intervāla pagarināšanās, kā arī pacientiem, kuri lieto spēcīgus CYP 3A4 inhibitorus vai zāles, kuras saistītas ar QT/QTc intervāla pagarināšanos.

Gavreto lietošana var būt uz laiku jāpārtrauc, jāpielāgo zāļu deva vai pilnīgi jāpārtrauc tā lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Zāļu mijiedarbība

No Gavreto vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai ar kombinētiem P-gp un spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem ir jāizvairās, jo tie var paaugstināt pralsetiniba koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

No Gavreto vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem ir jāizvairās, jo tie var pazemināt pralsetiniba koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

## Fertilitāte un grūtniecība

Pacientiem vīriešiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc Gavreto pēdējās devas lietošanas, jālieto efektīva kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās Gavreto lietošanas laikā. Pacientēm ārstēšanas laikā ar pralsetinibu ir jālieto ļoti efektīva nehormonālā kontracepcijas metode, jo pralsetinibs hormonālos kontracepcijas līdzekļus var padarīt neefektīvus. Ja no hormonālo kontracepcijas līdzekļu lietošanas nav iespējams izvairīties, jālieto prezervatīvs kombinācijā ar hormonālu līdzekli. Efektīva kontracepcija jālieto vismaz 2 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

## Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Farmakokinētiskā mijiedarbība

*In vitro* dati liecina, ka pralsetinibu galvenokārt metabolizē CYP3A4 un transportē P-gp. Tādēļ CYP3A4 un P-gp induktori un inhibitori var izmainīt pralsetiniba koncentrāciju plazmā.

## Aktīvās vielas, kas var ietekmēt pralsetinību

### *Spēcīgi CYP3A4 inhibitori vai kombinēti P-gp un spēcīgi CYP3A4 inhibitori*

Lietojot pralsetinību vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai kombinētiem P-gp un spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, var paaugstināties pralsetinība koncentrācija plazmā, kā rezultātā var palielināties pralsetinība nevēlamo blakusparādību sastopamība un smaguma pakāpe. Vienlaicīgi lietojot 200 mg pralsetinību vienu reizi dienā kopā ar 200 mg itrakonazola vienu reizi dienā (spēcīgs CYP3A4 un P-gp inhibitors), salīdzinājumā ar pralsetinība lietošanu atsevišķi, pralsetinība  $C_{max}$  paaugstinājās par 84% un  $AUC_{0-\infty}$  palielinājās par 251%.

Tādēļ ir jāizvairās no pralsetinība lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai ar kombinētiem P-gp un spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (tai skaitā, bet ne tikai ar ritonavīru, sahinavīru, telitromicīnu, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, nefazodonu, greipfrūtiem vai Seviļas apelsīniem) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai kombinētiem P-gp un spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem nav iespējams izvairīties, jāsamazina lietotā pralsetinība deva (4.2. apakšpunkts).

### *Spēcīgi CYP3A4 induktori*

Lietojot pralsetinību vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, var pazemināties pralsetinība koncentrācija plazmā, kā rezultātā var samazināties pralsetinība efektivitāte. Vienlaicīgi lietojot vienu 400 mg pralsetinība devu kopā ar 600 mg rifampīna vienu reizi dienā (spēcīgs CYP3A4 induktors), pralsetinība  $C_{max}$  pazeminājās par 30% un  $AUC_{0-\infty}$  samazinājās par 68%. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, vāji CYP3A4 induktori samazināja pralsetinība iedarbību, bet tas nebija klīniski nozīmīgi pacientiem ar NSŠPV.

Tādēļ ir jāizvairās no pralsetinība lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (tai skaitā, bet ne tikai, ar karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifampicīnu un divšķautņu asinszāli [*Hypericum perforatum*]) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, jāpalielina pralsetinība deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Juīgi CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 un MATE2-K substrāti ar šauru terapeitisko indeksu*

Pralsetinība lietošana vienlaicīgi ar juīgiem CYP enzīmu grupas (CYP3A4, CYP2C9 un CYP2C8) un transportolbaltumvielu (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 un MATE2-K) substrātiem var ietekmēt to iedarbību. No šo CYP enzīmu un transportētāju substrātvielu, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss (tai skaitā, bet ne tikai, ciklosporīna, paklitaksela un varfarīna), vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē, ka pralsetinibs var kaitēt auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pirms Gavreto lietošanas uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jānosaka grūtniecības statuss.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un vismaz 2 nedēļas pēc Gavreto pēdējās devas jālieto ļoti efektīva nehormonāla kontracepcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vīriešiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanas laikā ar Gavreto un vismaz 1 nedēļu pēc Gavreto pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcija.

Pacientēm jānorāda, ja Gavreto lietošanas laikā iestājas grūtniecība vai rodas aizdomas par grūtniecību, viņām nekavējoties jāsazinās ar veselības aprūpes speciālistu.

### Grūtniecība

Dati par pralsetiniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pamatojoties uz zāļu darbības mehānismu un atradi dzīvniekiem, pralsetinibs var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniece.

Gavreto nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nepieciešama ārstēšana ar pralsetinibu.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pralsetinibs vai tā metabolīti izdalās mātes pienā.

Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt.

Ārstēšanas laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās Gavreto devas lietošanas bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

#### Fertilitāte

Klīnisko datu par pralsetiniba ietekmi uz fertilitāti nav.

Pamatojoties uz neklīniskajām drošuma atradēm, ārstēšanas laikā ar pralsetinibu var būt fertilitātes traucējumi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Vīriešiem un sievietēm pirms ārstēšanas jākonsultējas par efektīvu fertilitātes saglabāšanu.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Gavreto maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība, jo Gavreto lietošanas laikā pacientiem var būt nogurums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija anēmija (47,2%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (46,0%), neitropēnija (43,9%), aizcietējums (41,9%), skeleta muskuļu sāpes (39,8%), nogurums (37,3%), leikopēnija (35,4%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (33,9%) un hipertensija (33,0%). Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija pneimonija (11,7%), pneimonīts (5,3%) un anēmija (3,8%).

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem, saistību starp iedarbību un atbildes reakciju jebkurai 3. vai 4. pakāpes nevēlamai blakusparādībai novēroja lielākas iedarbības gadījumā, kad, pastiprinoties pralsetiniba iedarbībai, samazinājās laiks līdz nevēlamo blakusparādību rašanās brīdim.

Nevēlamo blakusparādību dēļ devu samazināja 41,5% ar Gavreto ārstēto pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ samazināja devu, bija neitropēnija (14,0%), anēmija (8,5%), limfopēnija (5,3%), pneimonīts (5,3%), leikopēnija (4,2%), paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs (4,0%), hipertensija (4,0%) un nogurums (3,8%).

Nevēlamo blakusparādību dēļ zāļu lietošanu pilnīgi pārtrauca 8,1% ar Gavreto ārstēto pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ pilnīgi pārtrauca Gavreto lietošanu, bija pneimonija un pneimonīts (1,9% abos gadījumos).



### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Drošuma vērtēšanas populācija ietver pavisam 528 pacientu, tai skaitā 281 pacientu ar progresējošu NSŠPV, kā arī pacientus ar citiem norobežotiem audzējiem (tai skaitā ar RET saplūšanas pozitīvu vairogdziedzera vēzi un RET mutācijas pozitīvu medulāru vairogdziedzera vēzi), kuri saņēma pralsetiniba sākotnējo devu 400 mg, skatīt 5.1. apakšpunktu. Klīniski nozīmīgas drošuma profila atšķirības dažādu indikāciju gadījumos nav novērotas.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri pētījumā ARROW lietoja Gavreto, ir uzskaitītas turpmāk (3. tabulā) atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam.

Biežums ir definēts, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to biežuma un smaguma pakāpes samazinājuma secībā.

**3. tabula. Pētījumā ARROW ziņotās nevēlamās blakusparādības visiem ar 400 mg Gavreto ārstētajiem pacientiem (n=528)**

Orgānu sistēmu klase / Nevēlamās blakusparādības	Biežuma kategorija	Visas pakāpes %	3.–4. pakāpe %
<b>Infekcijas un infestācijas</b>			
Pneimoniya <sup>1</sup>	Ļoti bieži	17,4	10,2
Urīnceļu infekcija		12,7	3,8
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			
Anēmija <sup>2</sup>	Ļoti bieži	47,2	17,6
Neitropēnija <sup>3</sup>		43,9	20,1
Leikopēnija <sup>4</sup>		35,4	8,3
Limfopēnija <sup>5</sup>		22,3	14,2
Trombocitopēnija <sup>6</sup>		18,8	4,7
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>			
Hipokalcēmija	Ļoti bieži	20,6	3,6
Hiperfosfatēmija		17,8	0,2
Hipoalbuminēmija		11,6	–
Hipofosfatēmija		10,4	5,5
Hiponatriēmija		10,2	4,2
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
Garšas sajūtas traucējumi <sup>7</sup>	Ļoti bieži	15,9	–
Galvassāpes <sup>8</sup>		15,7	0,4
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>			
Hipertensija <sup>9</sup>	Ļoti bieži	33,0	16,1
Asiņošana <sup>10</sup>		18,8	3,0
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>			
Klepus <sup>11</sup>	Ļoti bieži	23,7	0,6
Aizdusa		16,9	2,1
Pneimonīts <sup>12</sup>		11,6	3,0
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>			
Aizcietējums	Ļoti bieži	41,9	0,6
Caureja		29,4	2,8
Sausa mute		15,9	–
Slikta dūša		15,9	0,2
Sāpes vēderā <sup>13</sup>		15,3	1,3
Vemšana		12,3	1,1
Stomatīts <sup>14</sup>		Bieži	6,8

<b>Aknu un (vai) žults izvades sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis*		46,0	5,7
Paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis*	Ļoti bieži	33,9	4,2
Hiperbilirubinēmija <sup>15</sup>		13,4	1,3
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			
Izsitumi <sup>16</sup>	Ļoti bieži	17,2	–
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			
Skeleta muskuļu sāpes <sup>17</sup>		39,8	2,1
Paaugstināta kreatīnfosfokināzes koncentrācija asinīs	Ļoti bieži	16,3	6,4
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
Nogurums <sup>18</sup>		37,3	4,0
Tūska <sup>19</sup>	Ļoti bieži	28,2	0,2
Pireksija		25,2	1,1
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>			
QT intervāla pagarināšanās <sup>20</sup>	Bieži	5,1	0,4
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>			
Pagarināts QT intervāls <sup>20</sup>	Bieži	5,1	0,4
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Ļoti bieži	22,3	0,4
<b>Izmeklējumi</b>			
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Ļoti bieži	10,4	1,1

<sup>1</sup> ietver pneimoniju, *Pneumocystis jirovecii* izraisītu pneimoniju, citomegalovīrusa izraisītu pneimoniju, netipisku pneimoniju, plaušu infekciju, bakteriālu pneimoniju, *Haemophilus* izraisītu pneimoniju, gripas izraisītu pneimoniju, streptokoku izraisītu pneimoniju, *Moraxella* pneimoniju, stafilokoku izraisītu pneimoniju, pseidomonu izraisītu pneimoniju, netipisku mikobaktēriju infekcijas izraisītu pneimoniju, *Legionella* pneimoniju.

<sup>2</sup> ietver anēmiju, samazinātu hematokrītu, samazinātu eritrocītu skaitu, pazeminātu hemoglobīna līmeni, aplastisku anēmiju.

<sup>3</sup> ietver neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos, neitropēniju.

<sup>4</sup> ietver leukocītu skaita samazināšanos, leukopēniju.

<sup>5</sup> ietver limfopēniju, samazinātu limfocītu skaitu.

<sup>6</sup> ietver trombocitopēniju, samazinātu trombocītu skaitu.

<sup>7</sup> ietver ageiziju, disgeiziju.

<sup>8</sup> ietver galvassāpes, saspringuma galvassāpes.

<sup>9</sup> ietver hipertensiju, paaugstinātu asinsspiedienu.

<sup>10</sup> ietver 39 vēlamos terminus no MedDRA klasifikācijas atlasītās grupas "Asiņošana" (izņemot laboratoriskus terminus), izņemot terminus, kas saistīti ar invazīvu zāļu ievadīšanu, terminus, kas saistīti ar plīsumiem, diseminētu intravazālu koagulāciju, terminus, kas saistīti ar traumatisku asiņošanu, un ar asiņošanu saistītus terminus, kas attiecas uz grūtniecību, dzemdībām vai jaundzimušajiem.

<sup>11</sup> ietver klepu, produktīvu klepu.

<sup>12</sup> ietver pneimonītu, intersticiālu plaušu slimību.

<sup>13</sup> ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā.

<sup>14</sup> ietver stomatītu, aflozas čūlas.

<sup>15</sup> ietver paaugstinātu bilirubīna līmeni asinīs, hiperbilirubinēmiju, paaugstinātu konjugētā bilirubīna līmeni, paaugstinātu nekonjugētā bilirubīna līmeni asinīs.

<sup>16</sup> ietver izsitumus, makulopapulozus izsitumus, aknei līdzīgu dermatītu, eritēmu, ģeneralizētus izsitumus, papulozus izsitumus, pustulozus izsitumus, makulozus izsitumus, eritematozus izsitumus.

<sup>17</sup> ietver skeleta muskuļu sāpes krūškurvī, muskuļu sāpes, locītavu sāpes, sāpes ekstremitātēs, kakla sāpes, skeleta muskuļu sāpes, muguras sāpes, kaulu sāpes, mugurkaula sāpes, skeleta muskuļu stīvumu.

<sup>18</sup> ietver astēniju, nogurumu.

<sup>19</sup> ietver tūsku, sejas pietūkumu, perifēru pietūkumu, perifēru tūsku, sejas tūsku, periorbitālu tūsku, plakstiņu tūsku, ģeneralizētu tūsku, pietūkumu, lokālu tūsku.

<sup>20</sup> ietver pagarinātu QT intervālu elektrokardiogrammā, pagarināta QT sindromu.

\* papildus ziņots arī par 3,0% transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumiem (0,6% gadījumu 3.-4. pakāpe).

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### Pneimonīts/IPS

Pneimonīts un IPS radās 11,6% no 528 pētījumā ARROW iekļautajiem pacientiem ar NSŠPV vai citiem norobežotiem audzējiem, kuri saņēma Gavreto (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem bija pneimonīts/IPS, laika mediāna līdz tā sākumam bija 15,6 nedēļas.

Par nopietnām nevēlamām blakusparādībām pneimonītu un intersticiālu plaušu slimību (IPS) ziņots 5,3% pacientu, tai skaitā 3. pakāpes traucējumi (2,5%), 4. pakāpes traucējumi (0,6%) un viens letāls (5. pakāpes) gadījums (0,2%).

Klīniskajos pētījumos lielākā daļa pacientu ar 1. vai 2. pakāpes pneimonītu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un devas samazināšanas spēja turpināt ārstēšanu bez pneimonīta/IPS recidīva. IPS/pneimonīta dēļ 8,9% pacientu uz laiku bija jāpārtrauc zāļu lietošana, 5,3% pacientu bija jāsamazina zāļu deva un 1,9% pacientu bija pilnīgi jāpārtrauc šo zāļu lietošana. Laika mediāna līdz izzušanai bija 3,7 nedēļas.

### Hipertensija

Hipertensija (tai skaitā paaugstināts asinsspiediens) radās 33,0% no 528 pacientiem ar NSŠPV vai citiem norobežotajiem audzējiem, tai skaitā 16,9% pacientu ar ≤ 2. pakāpes gadījumiem un 16,1% pacientu ar 3. pakāpes gadījumiem. Par 4. vai 5. pakāpes gadījumiem nav ziņots. Pacientiem ar hipertensiju laika mediāna līdz tās rašanās brīdim bija 2,1 nedēļa.

Par nopietnu nevēlamu blakusparādību hipertensiju ziņots 1,3% no visiem pacientiem (visi 3. pakāpes traucējumi).

7,4% pacientu bija uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, 4,0% pacientu bija jāsamazina deva un vienam pacientam (0,2%) zāļu lietošana bija jāpārtrauc pilnīgi. Laika mediāna līdz blakusparādības izzušanai bija 3,1 nedēļa.

### Paaugstināts transamināžu līmenis

ASAT līmenis paaugstinājās 46,0% no 528 pacientiem, tai skaitā 5,7% pacientu bija 3. vai 4. pakāpes traucējums. ALAT līmenis paaugstinājās 33,9% pacientu, tai skaitā 4,2% pacientu bija 3. vai 4. pakāpes traucējumi. Laika mediāna līdz pirmreizējam ASAT līmeņa paaugstinājumam bija 2,1 nedēļas un līdz ALAT līmeņa paaugstinājumam – 3,1 nedēļas.

Par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanos, par katru ziņots 0,6% visu pacientu.

ASAT vai ALAT līmeņa paaugstināšanās dēļ, attiecīgi 4,4% un 3,4% pacientu bija uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana un 1,3% pacientu bija jāsamazina deva abu traucējumu dēļ. Nevienam pacientam nebija pilnīgi jāpārtrauc šo zāļu lietošana. Laika mediāna līdz ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanās izzušanai bija attiecīgi 5,3 un 4,1 nedēļas.

### Asiņošanas gadījumi

Asiņošanas gadījumi bija 18,8% no 528 pacientiem, tai skaitā 2,8% pacientu bija 3. pakāpes traucējumi, un pa vienam pacientam (0,2%) bija 4. pakāpes traucējumi vai gadījums ar letālu iznākumu (5. pakāpes).

Par nopietnām, ar asiņošanu saistītām, nevēlamām blakusparādībām ir ziņots 3,2% pacientu.

Asiņošanas dēļ četrpadsmit pacientiem (2,7%) bija uz laiku jāpārtrauc šo zāļu lietošana, vienam pacientam bija jāsamazina deva un vienam bija pilnīgi jāpārtrauc šo zāļu lietošana.

### QT intervāla pagarināšanās

QT intervāla pagarināšanās radās 5,1% no 528 pacientiem ar NSSPV vai citiem norobežotiem audzējiem. Diviem pacientiem (0,4%) notikums tika vērtēts kā nopietns. Lielākajai daļai pacientu traucējumi nebija smagi – t. i., 1. pakāpe 21 pacientam (4,0%) un 2. pakāpe 4 pacientiem (0,8%). Diviem pacientiem (0,4%) elektrokardiogrammā bija 3. pakāpei atbilstoša QT intervāla pagarināšanās, kas abos gadījumos izzuda. Dzīvībai bīstama vai letāla QT intervāla pagarināšanās netika konstatēta. Trim pacientiem (0,6%) bija traucējums, kurš datu apkopošanas laikā vēl nebija izzudis. Diviem pacientiem ar pagarinātu QT intervālu elektrokardiogrammā bija nepieciešama devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana. QT intervāla pagarināšanās dēļ pralsetiniba lietošana nevienā gadījumā nebija pilnīgi jāpārtrauc.

### Infekcijas

Infekcijas bieži radās 57,2% no 528 pacientiem ar ārstēšanas ilguma mediānu 9,5 mēneši. Visbiežāk (>10%) ziņojumos tika izmantoti vēlamie termini pneimonija un urīnceļu infekcija (attiecīgi 14,2% un 12,7%). Vairumā gadījumu infekcijas bija vieglas (1. vai 2. pakāpe) un izzuda; smaga infekcija (≥3. pakāpe) radās 23,5% pacientu (par letāliem gadījumiem ziņots 1,9% pacientu).

Par nopietnām infekcijām tika ziņots 24,2% pacientu. Nopietnas infekcijas raksturošanai visbiežāk (>2%) izmantotie vēlamie termini bija pneimonija (9,8%), urīnceļu infekcija (3,4%) un sepse (2,8%). Lielākajai daļai pacientu ar sepsi vienlaikus tika ziņots par pneimoniju vai urīnceļu infekciju.

Zāļu lietošana infekcijas dēļ tika pārtraukta 19,5% pacientu (galvenokārt pneimonijas [6,8%] un urīnceļu infekcijas [2,7%] dēļ (vēlamie termini)). Deva infekciju dēļ tika samazināta 3,2% pacientu (galvenokārt pneimonijas dēļ [1,9%] (vēlamais termins)). Infekciju dēļ zāļu lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc 3,4% pacientu (galvenokārt pneimonijas dēļ [1,7%] (vēlamais termins)).

### Gados vecāki cilvēki

Pētījumā ARROW (N=528) 37,8% pacientu bija vecumā no 65 gadiem. Salīdzinot ar jaunākiem pacientiem (< 65 g.v.), pacienti ≥65 gadus vecumā vairāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām, kuru dēļ tika pilnīgi pārtraukta zāļu lietošana (25,8% salīdzinājumā ar 13,4%). No bieži ziņotajiem traucējumiem, kuri gados vecākiem pacientiem (≥65 g.v.) sastopami biežāk, hipertensijai ir vislielākā atšķirība, salīdzinot ar pacientiem līdz 65 gadu vecumam. Taču sagaidāms, ka arī hipertensija gados vecāku cilvēku populācijā radīsies biežāk. Salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, gados vecāki pacienti par 3. vai augstākas pakāpes nevēlamām blakusparādībām ziņoja biežāk (87,1% salīdzinājumā ar 72,3%).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

### Simptomi

Pralsetiniba klīniskajos pētījumos par pārdozēšanas gadījumiem nav ziņots. Maksimālā klīniski pētītā pralsetiniba deva ir 600 mg iekšķīgi vienu reizi dienā. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot šo devu, atbilda vienu reizi dienā lietotas 400 mg devas drošuma profilam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Ārstēšana

Zināma antidota Gavreto pārdozēšanas gadījumā nav. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jāpārtrauc Gavreto lietošana un jāuzsāk atbalstoša aprūpe. Pamatojoties uz pralsetiniba lielo izkliedes tilpumu un plašo saistīšanos ar olbaltumvielām, maz ticams, ka ar dialīzi būs iespējams izvadīt nozīmīgu daudzumu pralsetiniba.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX23.

#### Darbības mehānisms

Pralsetinibs ir ļoti spēcīgs proteīnkināžu inhibitors, kas selektīvi ietekmē onkogēnisku RET saplūšanu (KIF5B-RET un CCDC6-RET). NSŠPV gadījumā, RET saplūšana ir viens no galvenajiem onkogenitātes faktoriem. *In vitro* pralsetinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibēja vairākas onkogēniskas RET saplūšanas spēcīgāk nekā kināzes, kas nav raksturīgas ar mērķtiecīgu iedarbību (piemēram, salīdzinājumā ar VEGFR-2 tā selektivitāte ir 81 reizi lielāka). Pralsetinibs uzrādīja pretaudzēju iedarbību šūnu kultūrās un dzīvnieku audzēju implantācijas modeļos, kas raksturo vairākus audzēju tipus ar onkogēniskām RET saplūšanām (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

#### Farmakodinamiskā iedarbība

##### Sirds elektrofizioloģija

Pralsetiniba spēja pagarināt QT intervālu ir vērtēta 34 pacientiem ar RET saplūšanas pozitīviem norobežotiem audzējiem, formāla EKG apakšpētījumā lietojot 400 mg vienu reizi dienā.

Pacientiem, kuri pētījumā ARROW saņēma pralsetinību, tika ziņots par QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ pacientiem, kuri ārstēti ar pralsetinību, var būt nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu, vai jāpielāgo deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Gavreto efektivitāti pacientiem ar RET saplūšanas pozitīvu progresējošu NSŠPV pētīja daudzcentru, nerandomizētā, atklātā, vairāku kohortu 1./2. fāzes klīniskajā pētījumā BLU-667-1101 (ARROW). Pētījumā atsevišķās kohortās bija iekļauti pacienti ar RET saplūšanas pozitīvu progresējošu NSŠPV, kas bija progresējis platīnu saturošas ķīmijterapijas laikā, kā arī pacienti, kuriem slimība progresēja citas iepriekšējās platīnu nesaturošas terapijas laikā vai kuri iepriekš sistēmisku terapiju nebija saņēmuši. Reģistrācijas laikā pētījums turpinājās.

Visiem NSŠPV pacientiem bija jābūt lokāli progresējošai vai metastātiskai slimībai ar izmērāmu slimību saskaņā ar norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas (*Response Evaluable Criteria in Solid Tumours*; RECIST) kritēriju 1.1. versiju (v1.1) un RET saplūšanai, kas noteikta, testējot vietēji (jaunākās paaudzes sekvenēšana (*Next Generation Sequencing*; NGS), fluorescentā *in situ* hibridizācija (FISH), cita metode). Pētījumā bija iekļauti pacienti ar asimptomātiskām metastāzēm centrālajā nervu sistēmā (CNS), tai skaitā pacienti, kuri 2 nedēļas pirms iekļaušanas pētījumā lietoja stabilu vai pakāpeniski samazinātu steroīdu devu. Saskaņā ar protokolu pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem bija citas galvenā virzītājfaktora izmaiņas, nevis RET saplūšanas, pacienti, kuriem ir pagarināta QT intervāla sindroms vai *Torsades de pointes* anamnēzē vai pagarināta QT intervāla sindroms ģimenes anamnēzē, klīniski simptomātisks pneimonīts un jebkāds iepriekšējs vai aktīvs klīniski nozīmīgs medicīniskais stāvoklis, kas varētu ietekmēt pacienta drošumu.

Primārais efektivitātes rādītājs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate*; ORR) atbilstoši Maskēta neatkarīga centralizēta pārskata (*Blinded Independent Central Review*; BICR) vērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1. Sekundārie efektivitātes rādītāji bija atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*; DOR), dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*; PFS) un kopējā dzīvildze (*overall survival*; OS).

#### Kopējā RET saplūšanas pozitīva NSŠPV populācija

Efektivitātes vērtēšanas populācijā bija iekļauti 233 pacienti ar RET saplūšanas pozitīvu progresējošu NSŠPV, kuri bija ārstēti ar sākotnējo devu 400 mg iekšķīgi vienu reizi dienā, tai skaitā 75 iepriekš neārstēti pacienti, un 136 pacienti, kuri iepriekš saņēma platīnu saturošu ķīmijterapiju. Datu apkopošanas noslēguma datumā novērošanas ilguma mediāna bija 17,1 mēnesis.

233 pacientu demogrāfiskais raksturojums bija šāds: 52,4% sievietes, 51,9% baltādainie, 39,5% aziāti, 3,9% spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes, vecuma mediāna bija 60,0 gadi (diapazons: 26–87 gadi), 37,8% pacientu bija ≥65 gadus veci. Pētījuma sākumā lielākajai daļai pacientu ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 (33,5%) vai 1 (63,9%), bija metastātiska slimība (97,4%), nekad nebija smēķējuši (62,2%) vai atmetuši smēķēšanu (33,5%), un bija adenokarcinoma (96,1%). 37,3% pacientu anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs. Pacientu, kuri iepriekš ārstēti ar platīnu saturošu ķīmijterapiju (N = 136), iepriekš saņemto terapijas izvēļu skaita mediāna bija 2 (diapazons: 1–8). Papildus platīnu saturošai ķīmijterapijai 40,4% pacientu saņēma PD-1/PD-L1 inhibitorus, 27,9% pacientu saņēma vairāku kināžu inhibitorus (MKI), un 47,8% pacientu jau iepriekš bija saņēmuši staru terapiju. 21,3% pacientu, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju (N=75), iepriekš bija saņēmuši staru terapiju. RET saplūšana, izmantojot NGS, tika atklāta 79,4% pacientu (42,9% audzēja audu paraugos, 15,9% asiņu vai plazmas paraugos un 20,6% nezināmā veidā), 18,0% pacientu, izmantojot FISH, un 2,6% pacientu, izmantojot citas metodes. Biežākie RET saplūšanas elementi bija KIF5B (70,4%) un CCD6 (17,6%).

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā. Laika mediāna līdz pirmajai atbildes reakcijai bija 1,8 mēneši kopējā populācijā (diapazons:0,9-11,4 mēneši), kā arī iepriekš ar platīnu saturošu ķīmijterapiju ārstētiem pacientiem (diapazons:1,3-11,4 mēneši) un iepriekš neārstētiem pacientiem (diapazons: 0,9-6,1 mēneši).

#### **4. tabula. Efektivitātes rezultāti RET saplūšanas pozitīva, progresējoša NSŠPV gadījumā (ARROW) (efektivitātes populācija)**

<b>Efektivitātes rādītājs</b>	<b>Kopā (N =233)</b>	<b>Iepriekš ārstēti ar platīnu saturošu ķīmijterapiju (N=136)</b>	<b>Iepriekš ārstēti ar platīnu nesaturošu sistēmisku terapiju (N=22)</b>	<b>Iepriekš neārstēti pacienti (N=75)</b>
<b>Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR)<sup>a</sup> (95% TI)</b>	64,4% (57,9%, 70,5%)	58,8% (50,1%, 67,2%)	72,7% (49,8%, 89,3%)	72,0% (60,4%, 81,8 %)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	11 (4,7)	7 (5,1)	0	4 (5,3)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	139 (59,7)	73 (53,7)	16 (72,7)	50 (66,7)
<b>Atbildes reakcijas ilgums (DOR)</b>	<b>N=150</b>	<b>N=80</b>	<b>N=16</b>	<b>N=54</b>
DOR, mediāna (95% TI) mēneši	22,3 (14,7, NS)	22,3 (15,1, NS)	NR (9,2, NS)	NR (9,0, NS)
Pacienti, kuriem DOR ir ≥ 6 mēneši <sup>b</sup> , %	68,0%	73,8%	81,3%	55,6%

NS = nav sasniegts.

<sup>a</sup> Apstiprināts, *BICR* novērtēts kopējās atbildes reakcijas rādītājs.

<sup>b</sup> Aprēķināts, izmantojot tādu personu ar atbildes reakciju īpatsvaru, kurām novērotā atbildes reakcija saglabājas vismaz 6 mēnešus vai ilgāk.

Efektivitātes populācijā ORR un DOR mediāna 233 pacientiem ar RET saplūšanu pozitīvu NSSPV bija attiecīgi 64,4% (95% TI: 57,9,70,5) un 22,3 mēneši (95% TI: 14,7,NS).

Pacientiem ar KIF5B vai *CCDC6* saplūšanas elementu nenovēroja klīniski nozīmīgas efektivitātes atšķirības. Atbildes reakcijas rādītāji pēc *BICR* vērtējuma bija: ORR= 67,7% (95% TI: 59,9; 74,8) 164 pacientiem ar KIF5B saplūšanas elementu un ORR= 68,3% (95% TI: 51,9; 81,9) 41 pacientam ar *CCDC6* saplūšanas elementu.

Intrakraniālais ORR pēc *BICR* vērtējuma bija 70,0% (95% TI: 34,8; 93,3) 10 pacientiem ar novērtējamu atbildes reakciju, kuriem pētījuma sākumā bija metastāzes galvas smadzenēs, tai skaitā 3 pacientiem ar pilnīgu atbildes reakciju. Lietojot pralsetinību, visiem pacientiem mērķa bojājumi galvas smadzenēs samazinājās.

### Gados vecāki cilvēki

Pētījumā *ARROW* (N = 528) 37,8% pacientu bija vecumā no 65 gadiem. Vispārējas farmakokinētikas, drošuma vai efektivitātes atšķirības salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem netika novērotas.

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus *Gavreto* visās pediatriskās populācijas apakšgrupās plaušu vēža (sīkšūnu un nesīkšūnu plaušu vēža) ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

### Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Lietojot 60-600 mg pralsetinība vienu reizi dienā (0,15-1,5 ieteicamās devas), tā  $C_{max}$  un AUC palielinājās nekoncekventi; devu diapazonā no 200 mg līdz 400 mg farmakokinētika veseliem brīvprātīgajiem bija lineāra. Pralsetinība koncentrācija plazmā līdzsvara stāvokli sasniedza pēc 3–5 dienām.

Lietojot ieteicamo devu 400 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā, pralsetinība vidējā līdzsvara stāvokļa  $C_{max}$  bija 2830 ng/ml, un vidējais līdzsvara stāvokļa laukums zem koncentrācijas-laika līknes ( $AUC_{0-24h}$ ) bija 43 900 h•ng/ml. Pēc atkārtotas lietošanas vidējā uzkrāšanās attiecība bija ~2 reizes.

### Uzsūkšanās

Laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas ( $T_{max}$ ) sasniegšanai pēc vienreizējas pralsetinība 60-600 mg devas (0,15-1,5 apstiprinās ieteicamās devas) lietošanas bija diapazonā no 2,0 līdz 4,0 stundām. Pralsetinība absolūtā biopieejamība nav noteikta.

### *Uztura ietekme*

Pēc vienas 200 mg *Gavreto* devas lietošanas kopā ar treknu maltīti (aptuveni 800–1000 kaloriju un 50–60% kaloriju no taukiem) pralsetinība vidējā (90% TI)  $C_{max}$  paaugstinājās par 104% (65%, 153%), vidējais (90% TI)  $AUC_{0-\infty}$  palielinājās par 122% (96%, 152%) un  $T_{max}$  mediāna palielinājās no 4 līdz 8,5 stundām, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā.

### Izkliede

Pralsetiniba vidējais šķietamais izkļedes tilpums ir 3,8 l/kg (268 l). Plazmā neatkarīgi no koncentrācijas, ar olbaltumvielām saistās 97,1% pralsetiniba. Attiecība starp koncentrāciju asinīs un plazmā ir 0,6-0,7.

### Biotransformācija

Pralsetinibu *in vitro* galvenokārt metabolizē CYP3A4 un UGT1A4, un mazākā mērā CYP2D6 un CYP1A2.

Pēc vienreizējas perorālas aptuveni 310 mg lielas radioloģiski iezīmētas pralsetiniba devas lietošanas veseliem indivīdiem pralsetiniba oksidācijas (M531, M453, M549b) un glikuronidācijas (M709) metabolīti bija konstatēti nelielā vai minimālā daudzumā (~ 5%).

### Eliminācija

Pēc vienreizējas 400 mg (ieteicamās devas) pralsetiniba devas lietošanas pralsetiniba vidējais eliminācijas pusperiods no plazmas bija 14,7 stundas, bet pēc vairāku 400 mg pralsetiniba devu lietošanas – 22,2 stundas.

Pralsetiniba līdzsvara stāvokļa vidējais šķietamais perorālais klīrens (CL/F) ir 9,1 l/h.

Pēc vienas perorālas radioloģiski iezīmētas pralsetiniba devas lietošanas veseliem indivīdiem 72,5% radioaktīvās devas konstatēja fecēs (66% neizmainītā veidā) un 6,1% - urīnā (4,8% neizmainītā veidā).

### Mijiedarbība ar CYP substrātiem

*In vitro* pētījumi liecina, ka klīniski nozīmīgā koncentrācijā pralsetinibs ir no laika atkarīgs CYP3A4/5 inhibitors. Pralsetinibam klīniski nozīmīgā koncentrācijā var būt spēja inhibēt vai inducēt CYP2C8, CYP2C9 un CYP3A4/5.

### Mijiedarbība ar transportolbaltumvielām

*In vitro* pētījumi liecina, ka pralsetinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā var potenciāli inhibēt P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 un MATE2-K. Pralsetinibs ir P-gp substrāts (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### *In vitro* pētījumi ar zāļu transportsistēmām

*In vitro* pētījumu rezultāti liecina, ka pralsetinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā var būt P glikoproteīna (P-gp) un BCRP substrāts.

### Īpašas pacientu grupas

Klīniski nozīmīgas pralsetiniba farmakokinētikas atšķirības atkarībā no vecuma (19-87 gadi), dzimuma, rases (baltā, melnā vai aziātu), ķermeņa masas (34,9-128 kg), viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $CL_{CR}$  30-89 ml/min, aprēķinot pēc *Cockcroft-Gault* formulas) vai viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns  $\leq$  NAR un ASAT  $>$  NAR vai kopējais bilirubīns  $>$  1-1,5 reizes NAR un jebkāds ASAT līmenis) nenovēroja. Smagu nieru darbības traucējumu ( $CL_{CR}$  15-29 ml/min), nieru slimības terminālā stadijā ( $CL_{CR} <$  15 ml/min) un vidēji smagu vai smagu aknu darbības traucējumu (kopējais bilirubīns  $>$  1,5 reizes NAR un jebkāds ASAT līmenis) ietekme uz pralsetiniba farmakokinētiku nav zināma (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tādēļ, iepriekš minētajās īpašās pacientu grupās devas pielāgošana nav nepieciešama.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

### Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi



Līdz 13 nedēļām ilgus pētījumos ar žurkām un makaka sugas mērķaķiem galvenās atrades tādas iedarbības līmeņa gadījumā, kas līdzīgs cilvēkam līdzsvara stāvoklī konstatētajai iedarbībai (AUC) lietojot 400 mg vienu reizi dienā pacientiem ar progresējošu NSŠPV, bija fiziāla displāzija žurkām (atšķirība 2 reizes) un hematoloģiska ietekme (atšķirība 1 reizi) abām sugām. Citas nevēlamās atrades augstāka iedarbības līmeņa gadījumā ir vīrišķo un sievišķo reproduktīvo orgānu deģeneratīvas izmaiņas (atšķirība 2 reizes) un fosfora līmeņa paaugstināšanās asinīs ar atbilstošu mineralizāciju mīkstajos audos žurkām (atšķirība  $\geq 2$  reizes) un miokarda asiņošana žurkām (atšķirība 4,4 reizes). Žurkām pēc vienas 25 mg/kg (2 reizes) devas lietošanas novēroja paaugstinātu asinsspiedienu. Pralsetiniba koncentrācijai, kuras gadījumā nenovēroja nevēlamu iedarbību (*No-Observed-Adverse-Effect-Level; NOAEL*), atbilstošā deva 13 nedēļu pētījumos abām sugām bija 10 mg/kg dienā, kas atbilst iedarbības (AUC) atšķirībai 1 reizi, salīdzinot ar kopējo iedarbību cilvēkam. Attiecībā uz lokālo iedarbību un toksicitāti nebija pierādījumu par kuņģa un zarnu trakta traucējumiem kādai no sugām, lietojot *NOAEL* atbilstošu devu 10 mg/kg (0,9 reizu atšķirība, salīdzinot ar cilvēkiem noteikto vērtību). Mērķaķiem, lietojot lielākas devas, novēroja čūlas un asiņošanu kuņģa-zarnu traktā.

### Embriotoksicitāte/teratogenitāte

Embrija un augļa attīstības pētījumā pralsetiniba lietošana žurkām organoģenēzes periodā tādā iedarbības līmenī, kas zemāks par klīnisko iedarbību (AUC) cilvēkam līdzsvara stāvoklī, lietojot 400 mg devu vienu reizi dienā, bija teratogēna un embriotoksiska. Anomālijas, tai skaitā viscerālas (galvenokārt nieru un dzemdes) un kaulu patoloģijas (mugurkaula skriemeļu, ribu skrimšļu un mugurkaula skriemeļu centrālas anomālijas) novēroja, ja iedarbība bija aptuveni 0,2 reizes lielāka nekā cilvēkam. Augļa zaudēšana pēc implantācijas tika konstatēta, ja iedarbība bija 0,5 reizes lielāka nekā cilvēkam, un šī traucējuma sastopamība palielinājās līdz 100%, ja iedarbība bija 1,5 reizes lielāka nekā cilvēkam.

### Reproduktīvā toksicitāte

Īpaši fertilitātes un agrīnās embrija attīstības pētījumā ar ārstētām žurku mātītēm sapārotiem ārstētiem žurku tēviņiem, pralsetinibs neietekmēja tēviņu vai mātīšu pārošanās spēju un grūsnības iestāšanās iespējamību. Taču, tāpat kā pētījumā par toksisku ietekmi uz embrija un augļa attīstību, lietojot pat tika mazu devu kā 5 mg/kg (pamatojoties uz toksikokinētikas datiem, kas iegūti 13 nedēļu ilgā toksicitātes pētījumā ar žurkām, atbilst aptuveni 0,3 reizes lielākai iedarbībai nekā cilvēkam (AUC), lietojot klīnisko 400 mg devu), tika konstatēta augļa zaudēšana pēc implantācijas. Lietojot devu 20 mg/kg (kas aptuveni 2,5–3,6 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam), 82% žurku mātīšu metieni pilnībā uzsūcās, bet 92% zaudēja augli pēc implantācijas (agrīna rezorbcija).

13 nedēļu ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā žurku tēviņiem bija mikroskopiski pierādījumi par sēklinieku kanāliņu deģenerāciju/atrofiju ar secīgām šūnu atliekām un samazinātu spermas daudzumu sēklinieku piedēkļu lūmenā, kas korelēja ar sēklinieku un sēklinieku piedēkļu zemāku vidējo masu, un makroskopiski sēklinieki bija mīksti un mazi. Mātītēm bija dzelteno ķermeņu deģenerācija olnīcās. Abu dzimumu žurkām šo ietekmi novēroja, lietojot pralsetiniba devas  $\geq 10$  mg/kg dienā, kas atbilst aptuveni 0,9 reizes lielākai iedarbībai nekā cilvēkam atbilstoši AUC, lietojot klīnisko devu 400 mg. 13 nedēļu ilgā atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumā pērtiķiem, lietojot līdz 10 mg/kg dienā (atbilst aptuveni 1 reizi lielākai iedarbībai nekā cilvēkam, lietojot 400 mg devu vienu reizi dienā), nebija ietekmes uz reproduktīvajiem orgāniem.

### Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā pralsetinibs *in vitro* nebija mutagēns, un gan *in vitro* cilvēka limfocītu hromosomu aberācijas testa, gan *in vivo* žurku kaulu smadzeņu kodoliņu testu rezultāti pralsetinībam bija negatīvi.

Kancerogenitātes pētījumi ar pralsetinību nav veikti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas saturs

Hipromeloze  
Mikrokristāliskā celuloze  
Preželatinizēta ciete  
Nātrija hidrogēnkarbonāts  
Citronskābe  
Magnija stearāts

#### Kapsulas apvalks

Briljantzilais FCF (E133)  
Hipromeloze  
Titāna dioksīds (E171)

#### Apdrukas tinte

Šellaka  
Propilēnglikols (E1520)  
Kālija hidroksīds  
Titāna dioksīds (E171)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojams.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.  
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu (polipropilēna) aizdari, indukcijas siltumā izveidotu folijas izolāciju un desikanta paciņu (silikagels).

Iepakojumi pa 60, 90 vai 120 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen  
Vācija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1555/001

EU/1/21/1555/002

EU/1/21/1555/003

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021. gada 18. novembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,  
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14.a panta 4. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
Lai papildus apstiprinātu pralsetiniba efektivitāti un drošumu, ārstējot pieaugušos pacientus ar RET saplūšanu pozitīvu progresējošu NSŠPV, RAĪ jāiesniedz rezultāti par efektivitātes vērtēšanai piemērotajiem pacientiem (dati par aptuveni 116 iepriekš neārstētiem NSŠPV pacientiem un papildu novērošanas dati par 136 NSŠPV pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar platīnu saturošu terapiju), kuri piedalījās 1./2. fāzes pētījumā BLU-667-1101 par pralsetiniba lietošanu vairogdziedzera vēža, NSŠPV un citu progresējošu norobežoto audzēju ārstēšanai.	2022. gada 31. decembris
Lai papildus apstiprinātu pralsetiniba efektivitāti un drošumu, ārstējot pieaugušos pacientus ar RET saplūšanas pozitīvu progresējošu NSŠPV, RAĪ jāiesniedz randomizēta, atklāta, 3. fāzes pētījuma BLU-667-2303 rezultāti par pralsetiniba un standarta ārstēšanas salīdzinājumu RET saplūšanas pozitīva metastātiska NSŠPV pirmās izvēles terapijā.	2026. gada 31. decembris

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Gavreto 100 mg cietās kapsulas  
pralsetinibum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 100 mg pralsetiniba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 cietās kapsulas  
90 cietās kapsulas  
120 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nenorīt pudelē esošo desikanta paciņu

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1555/001 60 cietās kapsulas  
EU/1/21/1555/002 90 cietās kapsulas  
EU/1/21/1555/003 120 cietās kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

gavreto 100 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELES ETIĶETE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Gavreto 100 mg cietās kapsulas  
pralsetinibum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 100 mg pralsetiniba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 cietās kapsulas  
90 cietās kapsulas  
120 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nenorīt pudelē esošo desikanta paciņu

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche logotips

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1555/001 60 cietās kapsulas  
EU/1/21/1555/002 90 cietās kapsulas  
EU/1/21/1555/003 120 cietās kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Gavreto 100 mg cietās kapsulas pralsetinibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Gavreto un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Gavreto lietošanas
3. Kā lietot Gavreto
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Gavreto
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Gavreto un kādam nolūkam to lieto**

##### **Kas ir Gavreto**

Gavreto ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu pralsetinibu.

##### **Kādam nolūkam Gavreto lieto**

Gavreto lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir par nesīkšūnu plaušu vēzi saukts plaušu vēzis (NSŠPV) vēlīnās stadijās ar specifisku pārkārtojumu RET (*rearranged during transfection*) gēnā, ja Jūs iepriekš neesat ārstēts ar citām RET inhibitora zālēm.

##### **Kā Gavreto darbojas**

Pacientiem, kuriem vēzis ir radies izmainīta RET gēna dēļ, gēna izmaiņu ietekmē organismā veidojas patoloģiska olbaltumviela, ko sauc par RET saplūšanas proteīnu, un, kas var izraisīt nekontrolētu šūnu augšanu un vēzi. Gavreto bloķē RET saplūšanas proteīnu darbību un var palīdzēt palēnināt vai apturēt plaušu vēža augšanu. Šīs zāles var arī palīdzēt mazināt vēzi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Gavreto darbojas vai kādēļ šīs zāles ir Jums parakstītas, lūdzu, vaicājiet ārstam.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Gavreto lietošanas**

##### **Nelietojiet Gavreto šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret pralsetinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

## Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Gavreto lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums anamnēzē ir citi plaušu darbības vai elpošanas traucējumi, izņemot plaušu vēzi;
- ja Jums ir bijis paaugstināts asinsspiediens;
- ja Jums ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir ar asiņošanu saistīti traucējumi.

Gavreto var izraisīt blakusparādības, par kurām Jums nekavējoties jāpastāsta ārstam. Tās ir:

- **plaušu iekaisums (pneimonīts).** Gavreto ārstēšanas laikā var izraisīt smagu, dzīvībai bīstamu vai letālu plaušu pietūkumu (iekaisumu). Pazīmes var būt līdzīgas kā plaušu vēzim. Ja Jums rodas kādas jaunas pazīmes vai pastiprinās esošās, tai skaitā elpošanas traucējumi, elpas trūkums, klepus ar krēpām vai bez tām vai drudzis, nekavējoties informējiet ārstu;
- **paaugstināts asinsspiediens (hipertensija).** Gavreto var palielināt asinsspiediena paaugstināšanās gadījumu biežumu. Ārsts Jums kontrolēs asinsspiedienu pirms ārstēšanas uzsākšanas, tad pēc 1 nedēļu ilgas ārstēšanas un turpmāk pēc vajadzības. Ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens, kas netiek labi kontrolēts ar asinsspiedienu pazeminošām zālēm, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, jo pirms Gavreto terapijas uzsākšanas ir svarīgi pārlicināties, ka Jūsu asinsspiediens tiek kontrolēts;
- **aknu bojājums (paaugstināts transamināžu līmenis).** Ārsts Jums nozīmēs asins analīzes pirms ārstēšanas uzsākšanas, tad ik pēc 2 nedēļām pirmos 3 ārstēšanas mēnešus un turpmāk pēc vajadzības. Tas nepieciešams, lai pārlicinātos, vai Jums Gavreto lietošanas laikā nav radušies aknu darbības traucējumi. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm pazīmēm: ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, sāpes vēdera labajā pusē, tumšs urīns, niezoša āda, vājāka izsalkuma sajūta nekā parasti, slikta dūša vai vemšana, nogurums vai arī asiņošana un asinsizplūdumi rodas vieglāk nekā parasti;
- **ar asiņošanu saistīti traucējumi.** Ārstējoties ar Gavreto, var rasties nopietna asiņošana. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir radies kāds no šādiem simptomiem: asiņu vai kafijas biežumiem līdzīgas masas atvemšana, asiņu vai to recekļu atklepošana, sārtā vai brūna urīna krāsa, sarkanas vai melnas (darvai līdzīgi) fēces, neparasta asiņošana vai zilumi uz ādas, neparasti smaga menstruālā asiņošana, neparasta asiņošana no maksts, bieža deguna asiņošana, miegainība vai grūtības palikt nomodā;
- **patoloģiska EKG.** Gavreto var izraisīt patoloģiskas izmaiņas EKG. Jums pierakstīs EKG pirms ārstēšanas ar Gavreto un tās laikā. Ja Jums ir neskaidra sajūta galvā vai rodas sirdsklauves, informējiet ārstu, jo tas var būt simptoms, kas liecina par patoloģiskām izmaiņām EKG.

Pievērsiet tam uzmanību Gavreto lietošanas laikā. Vairāk informācijas skatīt 4. punktā sadaļā "Blakusparādības".

## Bērni un pusaudži

Gavreto nav pētīts bērniem vai pusaudžiem. Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

## Citas zāles un Gavreto

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Gavreto var ietekmēt citu zāļu darbību, un noteiktas citas zāles var ietekmēt Gavreto darbību.

## Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, informējiet par to ārstu vai farmaceitu pirms Gavreto lietošanas:

Turpmāk minētās zāles var paaugstināt Gavreto koncentrāciju asinīs:

- zāles, ko lieto AIDS/HIV infekcijas ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs, sahinavīrs);

- zāles, ko lieto infekciju ārstēšanai. Pie tām pieder zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (tādi pretsēnīšu līdzekļi kā ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols) un zāles noteikta veida bakteriālu infekciju ārstēšanai (tādas antibiotikas kā telitromicīns);
- nefazodons – zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai.

Turpmāk minētās zāles var mazināt Gavreto efektivitāti:

- zāles, ko lieto krampju vai lēkmju apturēšanai (tādi pretepilepsijas līdzekļi kā fenitoīns, karbamazepīns vai fenobarbitāls);
- zāles, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai (piemēram, rifampicīns, rifabutīns);
- divšķautņņu asinszāle, augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai.

Gavreto var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību, tai skaitā:

- ciklosporīna,
- paklitaksela,
- varfarīna.

Šeit minētās zāles, iespējams, nav vienīgās, kas var mijiedarboties ar Gavreto.

Pirms zāļu lietošanas vienmēr konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Gavreto kopā ar uzturu un dzērienu**

Ārstēšanas ar Gavreto laikā Jums jāizvairās no greipfrūtu sulas dzeršanas un greipfrūtu vai Seviļas apelsīnu ēšanas.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### Kontracepcija sievietēm

Jums nedrīkst iestāties grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā. Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto ļoti efektīva kontracepcija (piemēram, divkārtšas barjeras kontracepcija, piemēram, prezervatīvs un diafragma). Gavreto var samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu (piemēram, kontracepcijas tablešu) efektivitāti; tādēļ hormonālos kontracepcijas līdzekļus nedrīkst uzskatīt par ļoti efektīviem. Ja no hormonālās kontracepcijas lietošanas nav iespējams izvairīties, tā jālieto kombinācijā ar prezervatīvu.

#### Kontracepcija vīriešiem

Vīriešiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanas laikā un 1 nedēļu pēc ārstēšanas pabeigšanas, jālieto efektīva kontracepcija.

Konsultējieties ar ārstu par Jums un Jūsu partnerim piemērotām kontracepcijas metodēm.

#### Grūtniecība

Šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, izņemot, ja tas ir absolūti nepieciešams. Izvairieties no grūtniecības iestāšanās ārstēšanas laikā ar šīm zālēm, jo tās var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamo risku, ko rada Gavreto lietošana grūtniecības laikā.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar šīm zālēm ārsts var pārbaudīt, vai Jums ir iestājusies grūtniecība.



## Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat vai plānojat barot bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Gavreto izdalās mātes pienā. Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar šīm zālēm un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas. Konsultējieties ar ārstu par to, kā vislabāk barot bērnu šajā laikā.

## Fertilitāte

Šīs zāles var neatgriezeniski ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnus. Pirms Gavreto lietošanas konsultējieties ar ārstu par spermas vai olšūnu saglabāšanu.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Gavreto var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Gavreto var izraisīt noguruma sajūtu. Šādā gadījumā līdz simptomu izzušanai Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Konsultējieties ar savu ārstu, vai drīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

## **Gavreto satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

## **3. Kā lietot Gavreto**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ieteicamā deva ir 400 mg (4 kapsulas) iekšķīgi vienu reizi dienā.

Ja Jums rodas blakusparādības, ārsts var Jums mainīt devu, īslaicīgi vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu. Nemainiet devu un nepārtrauciet Gavreto lietošanu, izņemot gadījumus, kad to liek darīt ārsts.

Gavreto ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Norijiet kapsulas veselas tukšā dūšā, uzdzerot glāzi ūdens. Neēdiet vismaz divas stundas pirms un vismaz vienu stundu pēc Gavreto lietošanas.

Ja Jums pēc Gavreto devas lietošanas ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet kārtējo Gavreto devu nākamajā dienā.

## **Ja esat lietojis Gavreto vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz kapsulu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

## **Ja esat aizmirsis lietot Gavreto**

Ja aizmirstat lietot Gavreto devu no rīta, lietojiet to, tiklīdz par to atceraties, tajā pašā dienā. Lietojiet kārtējo Gavreto devu nākamajā dienā.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

## Nopietnākās blakusparādības

**Dažas blakusparādības var būt nopietnas. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas šādas blakusparādības** (skatīt arī 2. punktu):

- pirmreizējas apgrūtinātas elpošanas pazīmes vai to pastiprināšanās, elpas trūkums, klepus ar vai bez krēpām vai drudzis;
- paaugstināts asinsspiediens;
- ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, sāpes vēdera labajā pusē, tumšs urīns, niezoša āda, vājāka izsalkuma sajūta nekā parasti, slikta dūša vai vemšana, nogurums, asiņošana vai asinsizplūdumi rodas vieglāk nekā parasti (šīs pazīmes var liecināt par aknu darbības traucējumiem);
- asiņošana ar tādiem simptomiem kā asiņu atklepošana.

## Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu infekcija;
- urīnpūšļa infekcija;
- samazināts sarkano asins šūnu skaits asins analīzēs;
- samazināts noteikta veida balto asins šūnu (piemēram, neitrofilo leikocītu, limfocītu u.c.) skaits asins analīzēs;
- mazs trombocītu skaits;
- paaugstināts vai pazemināts minerālvielu līmenis asins analīzēs;
- izmainīta garšas sajūta;
- galvassāpes;
- paaugstināts asinsspiediens;
- asiņošana;
- plaušu iekaisums;
- klepus;
- elpas trūkums;
- aizcietējums;
- caureja;
- acu, mutes un ādas sausums;
- sāpes vēderā;
- vemšana;
- ādas un acu dzelte;
- izsitumi;
- kaulu vai muskuļu sāpes;
- enerģijas trūkums;
- pietūkums (piemēram, pēdu, potīšu, sejas, acu, locītavu pietūkums);
- drudzis;
- izmainīts aknās sintezēto vielu (aspartāta aminotransferāzes, alanīna aminotransferāzes, sārmainās fosfatāzes, bilirubīna) daudzums asins analīzēs;
- paaugstināts nieru darbības novērtēšanai svarīgas vielas (kreatinīna) līmenis asins analīzēs;
- paaugstināts muskuļu darbībai svarīga enzīma (kreatīnfosfokināzes) līmenis asins analīzēs.

**Bieži** (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpīgs pietūkums un čūliņas mutē;
- pagarināts QT intervāls Jūsu elektrokardiogrammā.

## Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Gavreto

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles etiķetes un ārējās kastītes pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka pudele ir bojāta vai bijusi atvērta.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Gavreto satur

- Aktīvā viela ir pralsetinibs. Katra cietā kapsula satur 100 mg pralsetiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - Kapsulas sastāvs: hipromeloze, mikrokristāliskā celuloze, preželatinizēta ciete, nātrijs hidrogēnkarbonāts, citronskābe un magnija stearāts (skatīt 2. punktā "Gavreto satur nātriju").
  - Kapsulas apvalks: briljantzilais FCF (E133), hipromeloze un titāna dioksīds (E171).
  - Apdrukas tintes sastāvs: šellaka, propilēnglikols (E1520), kālija hidroksīds un titāna dioksīds (E171).

### Gavreto ārējais izskats un iepakojums

Gavreto 100 mg cietās kapsulas ir gaiši zilas, necaurspīdīgas cietās kapsulas ar baltas tintes apdrucku "BLU-667" uz kapsulas apvalka korpusa daļas un "100 mg" uz kapsulas apvalka vāciņa daļas.

Gavreto ir pieejams plastmasas pudelē ar bērniem neatveramu aizdari pa 60, 90 vai 120 cietajām kapsulām kopā ar desikanta paciņu. Katrā kastītē ir viena pudele.

Atstājiet desikanta paciņu pudelē. Desikants ir nelielā paciņā iepakots mitrumu uzsūcošs materiāls, kas nepieciešams, lai pasargātu kapsulas no mitruma. Nenorīt desikantu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

## **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### **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

### **Ireland**

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

### **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

### **Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>