

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gavreto 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg pralsetiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Helesinine läbipaistmatu kõvakapsel, suurus 0 (pikkus 22 mm x laius 7 mm), mille kapslikorpusele on valge tindiga trükitud „BLU-667“ ja kapslikaanele „100 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gavreto on näidustatud monoteraapiana täiskasvanud patsientidele, kellel on transfektsiooni käigus ümber paiknenud (*REarranged during Transfection*, RET) fusioonpositiivne kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) ja kes ei ole varem RET inhibiitoriga ravi saanud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama vähivastaste ravimpreparaatide manustamise kogemusega arst.

RET-fusioonpositiivse kaugelearenenud NSCLC ravi valik patsiendile peab põhinema valideeritud testmeetodil.

Annustamine

Soovitav annus on 400 mg pralsetiniibi üks kord ööpäevas tühja kõhuga (vt manustamisviis). Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Kui pralsetiniibi annuse manustamise järgselt tekib oksendamine, ei tohi patsient lisaannust võtta, vaid peab võtma järgmise annuse ettenähtud ajal.

Vahelejäänud annused

Kui pralsetiniibi annus jääb manustamata, peab patsient unustatud annuse sisse võtma niipea kui võimalik samal päeval. Järgmisel päeval tuleb jätkata pralsetiniibi ettenähtud ööpäevase annuse võtmist tavapärasel ajal.

Annuse muutmine kõrvaltoimete tõttu

Kõrvaltoimete ohjamiseks võib kaaluda ravi katkestamist koos järgneva annuse vähendamisega või ilma, vastavalt kõrvaltoime raskusele ja kliinilisele pildile.

Patsiendi annust võib vähendada 100 mg kaupa kuni minimaalse annuseni 100 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes ei talu suukaudset annust 100 mg üks kord ööpäevas, tuleb ravi Gavretoga alaliselt lõpetada.

Tabelis 1 on toodud annuse muutmise soovitused kõrvaltoimete korral.

Tabel 1. Gavreto annuse muutmise soovitused kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskus ^a	Annuse muutmine
Pneumoniit / interstitsiaalne kopsuhaigus (<i>interstitial lung disease, ILD</i>) (vt lõik 4.4)	1. või 2. aste	Katkestada ravi Gavretoga kuni kõrvaltoime taandumiseni. Alustada ravi uuesti vähendatud annusega. Pneumoniidi/ILD kordumisel lõpetada ravi Gavretoga alaliselt.
	3. või 4. aste	Pneumoniidi/ILD korral lõpetada ravi alaliselt.
Hüpertensioon	3. aste	3. astme hüpertensiooni korral, mis püsib vaatamata optimaalsele antihüpertensiivsele ravile, tuleb ravi Gavretoga katkestada. Taasalustada ravi vähendatud annusega siis, kui hüpertensioon on saadud kontrolli alla.
	4. aste	Lõpetada alaliselt ravi Gavretoga.
Aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine	3. või 4. aste	Katkestada ravi Gavretoga ning kontrollida aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsust üks kord nädalas, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. astmeni või algväärtuseni. Alustada ravi uuesti vähendatud annusega. 3. või suurema astme aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise kordumisel lõpetada ravi Gavretoga alaliselt.
Hemorraagilised tüsistused	3. või 4. aste	Katkestada ravi Gavretoga, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. astmeni. Alustada ravi uuesti vähendatud annusega. Eluohtlike või korduvate raskete hemorraagiliste tüsistuste korral lõpetada ravi Gavretoga alaliselt.
QT-intervalli pikenemine	3. aste	Katkestada ravi Gavretoga, kui QTc-intervall on > 500 ms, kuni QTc-intervall taandub väärtuseni < 470 ms. Alustada ravi uuesti sama annusega, kui QT-intervalli pikenemist põhjustavad riskitegurid on tuvastatud ja korrigeeritud. Alustada ravi uuesti vähendatud annusega, kui teisi QT-intervalli pikenemist põhjustavaid riskitegureid ei ole tuvastatud.
	4. aste	Lõpetada ravi Gavretoga alaliselt, kui patsiendil on eluohtlik arütmia.

Kõrvaltoime	Raskus ^a	Annuse muutmine
Muud kliiniliselt olulised kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	3. või 4. aste	Katkestada ravi Gavretoga kuni kõrvaltoime paranemiseni ≤ 2. astmeni. Alustada ravi uuesti vähendatud annusega. Korduvate 4. astme kõrvaltoimete korral lõpetada ravi alaliselt.

^a Kõrvaltoimed on liigitatud Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE) versiooni 4.03 alusel.

Annuse muutmine kasutamisel koos tsütokroom P-450 (CYP)3A4 ja/või P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega

Vältida tuleb pralsetiniibi samaaegset kasutamist koos ükskõik millisega järgnevalt loetletud inhibiitoritest (vt lõigud 4.4 ja 4.5):

- kombineeritud P-gp ja tugevad CYP3A4 inhibiitorid;
- tugevad CYP3A4 inhibiitorid;
- mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid;
- P-gp inhibiitorid;
- kombineeritud P-gp ja mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid.

Kui ei ole võimalik vältida samaaegset kasutamist koos ükskõik millisega ülalloetletud inhibiitoritest, tuleb vähendada pralsetiniibi hetkel kasutatavat annust vastavalt tabelis 2 toodud soovitudele. Kui samaaegselt manustatud inhibiitori kasutamise lõpetamisest on möödunud inhibiitori 3...5 eliminatsiooni poolväärtusaja pikkune aeg, tuleb uuesti alustada pralsetiniibi manustamist annuses, mida kasutati enne inhibiitoriga ravi alustamist.

Tabel 2. Gavreto annuse muutmise soovitusel, kui seda kasutatakse koos CYP3A4 ja/või P-gp inhibiitoritega

Hetkel kasutatav Gavreto annus	Soovitav Gavreto annus	
	Kombineeritud P-gp ja tugevad CYP3A4 inhibiitorid	• tugevad CYP3A4 inhibiitorid; • mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid; • P-gp inhibiitorid; • kombineeritud P-gp ja mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid
400 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	200 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	300 mg suukaudselt üks kord ööpäevas
300 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	200 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	200 mg suukaudselt üks kord ööpäevas
200 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	100 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	100 mg suukaudselt üks kord ööpäevas

Annuse muutmine kasutamisel koos CYP3A4 indutseerijatega

Vältida tuleb pralsetiniibi samaaegset kasutamist koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens [CL_{CR}] 30...89 ml/min Cockcrofti-Gaulti valemi põhjal) ei ole annust soovitatav kohandada. Raske neerukahjustusega (CL_{CR} 15...29 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega (CL_{CR} < 15 ml/min) patsientidel ei ole

pralsetiniibi kasutamist uuritud. Kuna pralsetiniib eritub neerude kaudu ebaolulisel määral, ei ole raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (üldbilirubiin $\leq$ normi ülempiir [*upper limit of normal*, ULN] ja aspartaadi aminotransferaasi [ASAT] aktiivsus $>$ ULN või üldbilirubiin $> 1 \dots 1,5 \times$ ULN ja ükskõik milline ASAT-i aktiivsus), mõõduka (üldbilirubiin $> 1,5$ kuni $3 \times$ ULN ja ükskõik milline ASAT-i aktiivsus) või raske (üldbilirubiin $> 3 \times$ ULN ja ükskõik milline ASAT-i aktiivsus) maksakahjustusega patsientidel ei ole annust soovitatav kohandada (vt lõik 5.2).

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annust soovitatav kohandada (vt lõik 5.1).

Lapsed

Pralsetiniibi ohutus ja efektiivsus RET-fusioonpositiivse kaugelearenenud NSCLC-ga lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Gavreto on suukaudseks manustamiseks. Patsiendid peavad kõvakapslid neelama tervelt koos klaasi veega ja tühja kõhuga. Nad ei tohi süüa vähemalt kaks tundi enne ja vähemalt üks tund pärast pralsetiniibi võtmist (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pneumoniit/ILD

Kliinilistes uuringutes pralsetiniibi saanud patsientidel on teatatud rasketest, eluohtlikest või surmlõppega pneumoniidi/ILD juhtudest (vt lõik 4.8). Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel esinesid pneumoniidi või ILD kliinilised sümptomid.

Patsientidele tuleb soovitada, et nad võtaksid uute või halvenevate respiratoorsete sümptomite tekkimisel kohe ühendust oma tervishoiutöötajaga.

Uurida tuleb patsiente, kellel esinevad pneumoniidile/ILD-le viitavad ägedad või halvenevad respiratoorsed sümptomid (nt hingeldus, köha ja palavik), et välistada muud võimalikud põhjused. Kui pneumoniit/ILD loetakse pralsetiniibiga seotuks, tuleb kinnitatud pneumoniidi/ILD raskuse põhjal Gavreto manustamine katkestada, annust vähendada või ravi alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon

Kliinilistes uuringutes täheldati pralsetiniibiga ravitud patsientidel hüpertensiooni (vt lõik 4.8). Raviga seotud hüpertensiooni raviti kõige sagedamini hüpertensioonivastaste ravimpreparaatidega.

Ravi Gavretoga ei tohi alustada ravimata hüpertensiooniga patsientidel. Enne ravi alustamist Gavretoga peab olemasolev hüpertensioon olema piisavalt hästi kontrolli all. Vererõhku on soovitatav kontrollida 1 nädala pärast, seejärel vähemalt üks kord kuus ja vastavalt kliinilisele vajadusele. Hüpertensioonivastast ravi tuleb alustada või kohandada vastavalt vajadusele. Vastavalt ravi ajal täheldatava hüpertensiooni raskusele tuleb ravi Gavretoga katkestada, annust vähendada või ravi alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

Kliinilistes uuringutes pralsetiniibi saanud patsientidel on teatatud aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise rasketest juhtudest (vt lõik 4.8).

ALAT-i ja ASAT-i aktiivsust tuleb kontrollida enne Gavretoga ravi alustamist, esimese 3 kuu jooksul iga 2 nädala järel ja pärast seda üks kord kuus ning vastavalt kliinilisele vajadusele. Vastavalt ravi ajal täheldatava aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise raskusele tuleb ravi Gavretoga katkestada, annust vähendada või ravi alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Hemorraagilised tüsistused

Gavreto kasutamisel võivad tekkida rasked, sealhulgas surmlõppega hemorraagilised tüsistused. Eluohtliku või korduva raske hemorraagiaga patsientidel tuleb ravi Gavretoga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

QT-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes Gavretot saanud patsientidel on esinenud QT-intervalli pikenemist (vt lõik 4.8). Seetõttu peab enne Gavretoga ravi alustamist patsiendi QTc-intervall olema ≤ 470 ms ja seerumi elektrolüütide sisaldus peab olema normivahemikus. Hüpokaleemia, hüpomagneemia ja hüpokaltseemia peavad olema korrigeeritud nii enne Gavretoga ravi alustamist kui ka ravi ajal. Elektrokardiogramme (EKG) ja seerumi elektrolüütide sisaldust tuleb jälgida Gavreto kasutamise esimese nädala ja esimese kuu lõpus ning edaspidi perioodiliselt vastavalt kliinilisele näidustusele, sõltuvalt ka teistest esinevatest riskiteguritest (nt kaasuv kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, samaaegselt kasutatavad ravimid).

Pralsetiniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis südamearütmiaid või QT-intervalli pikenemine, samuti patsientidel, kes saavad ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega või ravimpreparaatidega, mis on teadaolevalt seotud QT/QTc-intervalli pikenemisega.

Gavreto puhul võib olla vajalik ravi katkestamine, annuse muutmine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2).

Tuberkuloos

Gavretot saavatel patsientidel on teatatud tuberkuloosist, peamiselt ekstrapulmonaalsest. Enne ravi alustamist tuleb patsiente hinnata aktiivse ja inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes vastavalt kohalikele soovitudele. Aktiivse või latentse tuberkuloosiga patsientidel tuleb alustada standardset mükobakteritevastast ravi enne Gavretoga ravi alustamist.

Ravimite koostoimed

Vältida tuleb Gavreto manustamist koos kombineeritud P-gp inhibiitorite ja tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, P-gp inhibiitoritega, tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega või kombineeritud P-gp ja mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega, sest selle tulemusena võib suureneda pralsetiniibi plasmakontsentratsioon (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Vältida tuleb Gavreto manustamist koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega, sest selle tulemusena võib väheneda pralsetiniibi plasmakontsentratsioon (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Fertiilsus ja rasedus

Meessoost patsiendid, kelle partner on rasestumisvõimeline naine, peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni, sh barjäärimeetodit ravi ajal Gavretoga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimast annust (vt lõik 4.6).

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb nõustada, et nad väldiksid rasestumist Gavreto saamise ajal. Ravi ajal pralsetiniibiga peavad naissoost patsiendid kasutama väga efektiivset mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit, sest pralsetiniibi toime võib hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsus kaduda. Kui hormonaalse rasestumisvastase meetodi kasutamine on vältimatu, peab samaaegselt hormonaalse meetodiga kasutama kondoomi. Efektiivse kontratseptsiooni kasutamine peab jätkuma vähemalt 2 nädala jooksul pärast viimast annust (vt lõik 4.6).

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CYP3A4 ja/või P-gp inhibiitorid

P-gp inhibiitorid: pralsetiniibi 200 mg üksikannuse manustamisel koos tsüklosporiini 600 mg üksikannusega (P-gp ja nõrk-mõõdukas CYP3A4 inhibiitor) tervetele isikutele suurenes pralsetiniibi $AUC_{0...∞}$ 81% ja C_{max} 48% võrra pralsetiniibi 200 mg annuse üksinda manustamisega võrreldes.

Kombineeritud P-gp ja tugevad CYP3A4 inhibiitorid: 200 mg pralsetiniibi manustamisel üks kord ööpäevas koos 200 mg itrakonasooliga (P-gp ja tugev CYP3A4 inhibiitor) üks kord ööpäevas suurenes pralsetiniibi $AUC_{0...∞}$ 251% ja C_{max} 84% võrra pralsetiniibi üksinda manustamisega võrreldes.

Pralsetiniibi samaaegsel manustamisel koos P-gp ja/või tugeva või mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga võib suurened pralsetiniibi plasmakontsentratsioon, mille tulemusena võib suurened pralsetiniibi kõrvaltoimete risk. Vältida tuleb pralsetiniibi samaaegset manustamist koos järgnevalt loetletud inhibiitoritega (vt lõik 4.4):

- kombineeritud P-gp ja tugevad CYP3A4 inhibiitorid (sealhulgas, kuid mitte ainult ketokonasool, itrakonasool, kobitsistaat, klaritromütsiin, ritonaviir või sakvinaaviir);
- tugevad CYP3A4 inhibiitorid (sealhulgas, kuid mitte ainult telitromütsiin, troleandomütsiin, vorikonasool, tseritiniib, idelalisiiib, nefasodoon, nelfinaviir või greibimahl);
- mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (sealhulgas, kuid mitte ainult aprepitant, tsiprofloksatsiin, konivaptaan, krisotiniib, flukonasool, fluvoksamiin, imatiniib, isavukonasool või tofisopaam);
- P-gp inhibiitorid (sealhulgas, kuid mitte ainult tsüklosporiin, karvedilool või kinidiin);
- kombineeritud P-gp ja mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (sealhulgas, kuid mitte ainult dronedaroon, diltiaseem, erütromütsiin, verapamiil).

Kui ei ole võimalik vältida samaaegset manustamist koos ükskõik millisega ülalloetletud inhibiitoritest, tuleb pralsetiniibi hetkel kasutatavat annust vähendada (vt lõik 4.2).

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Pralsetiniibi manustamisel koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega võib väheneda pralsetiniibi plasmakontsentratsioon, mille tulemusena võib väheneda pralsetiniibi efektiivsus. Pralsetiniibi 400 mg üksikannuse manustamisel koos 600 mg rifampiiniga (tugev CYP3A4 indutseerija) üks kord ööpäevas vähenes pralsetiniibi $AUC_{0...∞}$ 68% ja C_{max} 30% võrra. Seetõttu tuleb vältida pralsetiniibi manustamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (sealhulgas, kuid mitte ainult karbamasepiin, fenütoiin, rifabutiin, rifampitsiin ja liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*]) (vt lõik 4.4).

Kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 ja MATE2-K tundlikud substraadid

Pralsetiniibi samaaegne manustamine võib muuta CYP ensüümide (CYP3A4, CYP2C9 ja CYP2C8) ning transporterite (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 ja MATE2-K) tundlike substraatide ekspositsiooni. Vältida tuleb nende CYP ensüümide ja transporterite kitsa terapeutilise indeksiga substraatravimite (sealhulgas, kuid mitte ainult tsüklosporiin, paklitaksel ja varfariin) kasutamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel ja meestel

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb teavitada sellest, et pralsetiniib võib põhjustada lootekahjustust (vt lõik 5.3).

Enne rasestumisvõimelisel naisel Gavretoga ravi alustamist tuleb tal välistada rasedus.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama väga efektiivset mittehormonaalset kontratseptsiooni ravi ajal ja vähemalt 2 nädala jooksul pärast Gavreto viimast annust (vt lõik 4.4).

Mehed, kellel on rasestumisvõimeline naissoost partner, peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni, sh barjäärimeetodit ravi ajal Gavretoga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast Gavreto viimast annust.

Patsiente tuleb juhendada, et kui nad rasestuvad Gavreto kasutamise ajal või kui esineb raseduse kahtlus, peavad nad kohe ühendust võtma oma tervishoiutöötajaga.

Rasedus

Pralsetiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Toimemehhanismi ja loomkatsetest saadud leidude põhjal võib pralsetiniib rasedatele manustatuna põhjustada lootekahjustust.

Gavretot ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi pralsetiniibiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas pralsetiniib või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada.

Ravi ajal Gavretoga ja 1 nädala jooksul pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed pralsetiniibi toime kohta fertiilsusele.

Mittekliiniliste ohutusandmete põhjal võib ravi pralsetiniibiga kahjustada fertiilsust (vt lõik 5.3).

Mehed ja naised peavad enne ravi alustamist küsima nõu tõhusate fertiilsuse säilitamise võimaluste kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Gavreto mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel tuleb rakendada ettevaatust, sest patsientidel võib Gavreto võtmise ajal esineda väsimust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid aneemia (53,0), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (49,1%), neutropeenia (46,7%), lihaste ja luustiku valu (44,4%), kõhukinnisus (43,9%),

väsimus (42,2%),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (37,0%), leukopeenia (37,0%) ja hüpertensioon (35,0%).

Kõige sagedamini täheldatud tõsised kõrvaltoimed olid pneumoonia (15,6%), pneumoniit (5,7%) ja aneemia (5,2%).

Kõige sagedamini täheldatud rasked kõrvaltoimed olid aneemia (22,4%), neutropeenias (21,1%), hüpertensioon (17,6%), pneumoonia (15,4%) ja lümfopeenias (17,4%).

Kliinilistest uuringutest saadud andmete põhjal täheldati mis tahes 3. või 4. astme kõrvaltoime puhul ekspositsiooni ja ravivastuse vahelisi seoseid suuremate ekspositsiooni väärtuste juures; seejuures oli pralsetiniibi suurema ekspositsiooni puhul kõrvaltoimete tekkimise aeg varasem.

Kõrvaltoimete tõttu oli vaja annust vähendada 46,7%-l Gavretoga ravitud patsientidest. Kõige sagedamad annuse vähendamiseni viinud kõrvaltoimed olid neutropeenias (15,6%), aneemias (10,6%), lümfopeenias (7,2%), pneumoniit (5,7%), kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres (5,2%), hüpertensioon (4,8%), leukopeenia (4,6%) ja väsimus (4,1%).

Kõrvaltoimete tõttu oli vaja ravi alaliselt lõpetada 10,6%-l Gavretoga ravitud patsientidest. Ravi alalise lõpetamiseni viinud kõige sagedamad kõrvaltoimed olid pneumoonia ja pneumoniit (vastavalt 2,6% ja 2,2%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ohutuspopulatsioon hõlmab kokku 540 patsienti, sealhulgas 281 kaugelearenenud NSCLC-ga patsienti, samuti teiste soliidtuumoritega (sh RET-fusiooniga kilpnäärmevähk ja RET-mutatsiooniga medullaarne kilpnäärmevähk) patsiente, kes said pralsetiniibi algannuses 400 mg; vt lõik 5.1. Erinevate näidustuste puhul ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi ohutusprofiilis.

Allpool (tabel 3) on MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, millest teatati Gavretoga ravitud patsientidel uuringus ARROW.

Esinemissagedused on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse ja raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Uuringus ARROW kõikidel 400 mg Gavretoga ravitud patsientidel teatatud kõrvaltoimed (N=540)

Organsüsteemi klass / kõrvaltoimed	Esinemis-sageduse kategooria	Kõik astmed %	3...4. aste %
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Pneumoonia ¹	Väga sage	22,4	13,1
Kuseteede infektsioon		14,8	4,4
Tuberkuloos ²	Aeg-ajalt	0,7	0,4
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Aneemia ³	Väga sage	53,0	22,4
Neutropeenia ⁴		46,7	21,1
Leukopeenia ⁵		37,0	8,9
Lümfopeenia ⁶		26,9	17,4
Trombotsütopeenia ⁷		19,6	4,8
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Hüpokaltseemia	Väga sage	23,1	3,9
Hüperfosfateemia		17,4	0,2
Hüpoalbumineemia		14,8	-
Hüpfosfateemia		13,0	6,7
Hüponatreemia		12,2	4,4
Närvisüsteemi häired			
Peavalu ⁸	Väga sage	18,0	0,6
Maitsetundlikkuse häire ⁹		16,7	-
Vaskulaarsed häired			
Hüpertensioon ¹⁰	Väga sage	35,0	17,6
Hemorraagia ¹¹		20,6	3,9
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Köha ¹²	Väga sage	28,1	0,6
Düspnoe		20,4	2,0
Pneumoniit ¹³		12,2	3,3
Seedetrakti häired			
Kõhukinnisus	Väga sage	43,9	0,6
Kõhulahtisus		33,1	3,1
Iiveldus		19,6	0,2
Kõhuvalu ¹⁴		17,8	1,5
Suukuivus		16,5	-
Oksendamine		14,8	1,1
Stomatiit ¹⁵	Sage	6,9	1,3
Maksa ja sapiteede häired			
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine*	Väga sage	49,1	6,9
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine*		37,0	4,8
Hüperbilirubineemia ¹⁶		14,4	1,7
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Lööve ¹⁷	Väga sage	19,1	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Lihaste ja luustiku valu ¹⁸	Väga sage	44,4	2,6
Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres		16,7	7,6
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väsimus ¹⁹	Väga sage	42,2	4,1
Tursed ²⁰		31,5	0,2
Pürektsia		27,8	1,5

Organsüsteemi klass / kõrvaltoimed	Esinemis-sageduse kategooria	Kõik astmed %	3...4. aste %
Südame häired			
QT-intervalli pikenemine ²¹	Sage	5,2	0,4
Neerude ja kuseteede häired			
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Väga sage	25,4	0,6
Uuringud			
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	12,0	1,5

¹ sealhulgas pneumoonia, *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia, tsütomegaloviiruse pneumoonia, atüüpiline pneumoonia, kopsuinfektsioon, bakteriaalne pneumoonia, hemofiiluse poolt põhjustatud pneumoonia, gripipneumoonia, streptokokk-pneumoonia, *Moraxella* pneumoonia, stafülokokk-pneumoonia, pseudomoonas-pneumoonia, atüüpiline mükobakterpneumoonia, *Legionella* pneumoonia

² enamikul juhtudel teatati ekstrapulmonaalsest tuberkuloosist, nagu lümfisõlmede tuberkuloos, peritoneaalne tuberkuloos või neerutuberkuloos

³ sealhulgas aneemia, hematokriti vähenemine, vere punaliblede arvu vähenemine, hemoglobiinisalduse vähenemine, aplastiline aneemia

⁴ sealhulgas neutrofiilide arvu vähenemine, neutropeenia

⁵ sealhulgas vere valgeliblede arvu vähenemine, leukopeenia

⁶ sealhulgas lümfopenia, lümfotsüütide arvu vähenemine

⁷ sealhulgas trombotsütopeenia, trombotsüütide arvu vähenemine

⁸ sealhulgas peavalu, pingepeavalu

⁹ sealhulgas ageusia, düsgeusia

¹⁰ sealhulgas hüpertensioon, vererõhu tõus

¹¹ sealhulgas 39 standardiseeritud MedDRA päringu (SMQ) valitud hemorraagia eelsterminid (v.a laboriterminid), välja arvatud invasiivse ravimi manustamisega seotud terminid, rebendiga seotud terminid, dissemineeritud intravaskulaarne koagulopaatia, traumaatiliste verejooksudega seotud terminid ning raseduse, sünnituse või vastündinuperioodiga seotud hemorraagia terminid

¹² sealhulgas kõha, produktiivne kõha

¹³ sealhulgas pneumoniit, interstitsiaalne kopsuhaigus

¹⁴ sealhulgas kõhuvalu, ülakõhuvalu

¹⁵ sealhulgas stomatiit, aftoosne haavand

¹⁶ sealhulgas vere bilirubiinisalduse suurenemine, hüperbilirubineemia, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine, konjugeerimata bilirubiini sisalduse suurenemine veres

¹⁷ sealhulgas lööve, makulopapuloosne lööve, akneformne dermatiit, erüteem, generaliseerunud lööve, papuloosne lööve, pustuloosne lööve, makuloosne lööve, erütematoosne lööve

¹⁸ sealhulgas lihaste ja luustiku valu rindkeres, müalgia, artralgia, valu jäsemes, kaelavalu, lihaste ja luustiku valu, seljavalu, luuvalu, lülisamba valu, lihaste ja luustiku jäikus

¹⁹ sealhulgas astenia, väsimus

²⁰ sealhulgas ödeem, näoturse, perifeersed tursed, perifeerne ödeem, näo ödeem, periorbitaalne turse, silmalau turse, generaliseerunud turse, turse, piirdunud turse

²¹ sealhulgas elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine, pika QT sündroom

* lisaks teatati aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisest 3,7%-l (0,6% 3...4. aste)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pneumoniit/ILD

Pneumoniit ja ILD tekkisid 12,2%-l patsientidest 540 NSCLC või muu soliidtuumoriga patsiendi seas, kes osalesid uuringus ARROW ja said Gavretot (vt lõik 4.4). Patsientidel, kellel tekkis pneumoniit/ILD, oli selle tekkimise aja mediaan 16,1 nädalat.

Tõsistest pneumoniidi/ILD juhtudest teatati 5,7%-l patsientidest, sealhulgas 3. astme juhtudest (2,8%), 4. astme juhtudest (0,6%) ja ühest surmlõppega (5. astme) juhust (0,2%).

Kliinilistes uuringutes said enamik 1. või 2. astme pneumoniidiga patsiente pärast ravi katkestamist või annuse vähendamist ravi jätkata ilma pneumoniidi/ILD kordumiseta. ILD/pneumoniidi tõttu vajab ravi katkestamist 8,9%, annuse vähendamist 5,7% ja ravi alalist lõpetamist 2,2% patsientidest. Pneumoniidi taandumiseni kulunud aja mediaan oli 4,3 nädalat.

Hüpertensioon

Hüpertensioon (sh vererõhu tõus) tekkis 35,0%-l patsientidest 540 NSCLC või muu soliidtuumoriga patsiendi seas, sealhulgas ≤ 2. astme juhud 17,4%-l ja 3. astme juhud 17,6%-l patsientidest. Ühestki 4. või 5. astme juhust ei teatatud. Patsientidel, kellel tekkis hüpertensioon, oli selle tekkimise aja mediaan 2,1 nädalat.

Tõsistest hüpertensiooni juhtudest teatati 1,3%-l kõigist patsientidest (kõik 3. astme juhud).

Ravi katkestati 8,0%-l patsientidest, annust vähendati 4,8%-l ja üks patsient (0,2%) vajab ravi alalist lõpetamist. Hüpertensiooni taandumiseni kulunud aja mediaan oli 4,0 nädalat.

Aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

ASAT-i aktiivsuse suurenemine tekkis 49,1%-l patsientidest 540 patsiendi seas, sealhulgas 3. või 4. astme juhud 6,9%-l patsientidest. ALAT-i aktiivsuse suurenemine tekkis 37,0%-l patsientidest, sealhulgas 3. või 4. astme juhud 4,8%-l patsientidest. ASAT-i aktiivsuse suurenemise esmakordse tekkimise aja mediaan oli 2,1 nädalat ja ALAT-i aktiivsuse suurenemise puhul 3,5 nädalat.

Tõsistest ASAT-i ja ALAT-i aktiivsuse suurenemise juhtudest teatati vastavalt 0,7%-l ja 0,6%-l patsientidest.

ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu katkestati ravi vastavalt 5,0%-l ja 3,9%-l patsientidest ning annust vähendati vastavalt 2,0%-l ja 1,5%-l. Ükski patsient ei vajanud ravi alalist lõpetamist. ASAT-i ja ALAT-i aktiivsuse suurenemise taandumiseni kulunud aja mediaan oli vastavalt 6,0 ja 5,1 nädalat.

Hemorraagilised tüsistused

Hemorraagilised tüsistused tekkisid 20,6%-l patsientidest 540 patsiendi seas, sealhulgas 3. astme juhud 3,7%-l patsientidest ning üks 4. astme juht ja surmlõppega (5. astme) juht kumbki ühel patsiendil (0,2%).

Tõsistest hemorraagia juhtudest teatati 3,9%-l patsientidest.

Ravi katkestamist vajab seitseteist patsienti (3,1%). Annuse vähendamist või ravi alalist lõpetamist hemorraagia tõttu vajab vastavalt 0,4% ja 0,2% patsientidest.

QT-intervalli pikenemine

QT-intervalli pikenemine tekkis 5,2%-l patsientidest 540 NSCLC või muu soliidtuumoriga patsiendi seas. Kahel patsiendil (0,4%) hinnati juhtu tõsiseks. Enamikul patsientidest esinesid mittetõsised kõrvaltoimed – st 1. aste 21 (3,9%) ja 2. aste 5 patsiendil (0,9%). Kahel patsiendil (0,4%) esines 3. astme QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil, mis mõlemal juhul taandus. Eluohtlikke või surmlõppega QT-intervalli pikenemisi ei esinenud. Kolmel patsiendil (0,6%) esines kõrvaltoime, mis ei olnud andmete lõppkuupäevaks veel taandunud. Kahest patsiendist, kellel esines QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil, mõlemad vajasisid annuse vähendamist või ravi katkestamist. Ühelgi QT-intervalli pikenemise juhul ei olnud vaja ravi pralsetiniibiga alaliselt lõpetada.

Infektsioonid

540 patsiendi seas, kelle raviaja mediaan oli 15,9 kuud, esines sageli infektsioone (66,1%). Kõige sagedamini (> 10%) teatati pneumooniast ja kuseteede infektsioonist (vastavalt 22,4% ja 14,8%). Enamik infektsioonidest olid kerged (1. või 2. aste) ja taandusid; raske infektsioon (≥ 3. aste) esines 30,4%-l patsientidest (surmlõppega juhtudest teatati 4,1%-l).

Tõsistest infektsioonidest teatati 18,5%-l patsientidest. Kõige sagedam ($> 2\%$) tõsine infektsioon oli pneumoonia (15,6%), millele järgnesid kuseteede infektsioon (3,7%) ja sepsis (3,7%). Enamiku sepsisega patsientide puhul teatati kaasuvast pneumooniast või kuseteede infektsioonist.

Infektsiooni tõttu katkestas ravi 12,8% patsientidest (peamiselt pneumoonia [10,9%] ja kuseteede infektsiooni [2,6%] tõttu). Infektsiooni tõttu vähendati annust 3,7%-l patsientidest (peamiselt pneumoonia [3,5%] tõttu). Ravi alaline lõpetamine infektsioonide tõttu oli vajalik 2,6%-l patsientidest (peamiselt pneumoonia [2,6%] tõttu).

Eakad

Uuringus ARROW (N=540) olid 30,9% patsientidest 65-aastased ja vanemad. Nooremate (< 65 -aastaste) patsientidega võrreldes teatati ≥ 65 -aastaste patsientide seas rohkem ravi alalise lõpetamiseni viinud kõrvaltoimetest (29,3% vs. 18,8%). Sageli teatatud kõrvaltoimete seas, mille esinemissagedus on suurem eakatel (≥ 65 -aastastel) patsientidel, esines hüpertensiooni puhul kõige suurem erinevus võrreldes < 65 -aastastega. Kuid hüpertensiooni sagedam esinemine eakatel on ka ootuspärane. Vanemate patsientide seas teatati suuremast hulgast 3. või suurema astme kõrvaltoimetest kui noorematel patsientidel (89,8% vs. 78,3%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [Välisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Pralsetiniibi kliinilistes uuringutes ei ole üleannustamise juhtudest teatatud. Pralsetiniibi maksimaalne kliiniliselt uuritud annus on 600 mg suukaudselt üks kord ööpäevas. Selle annuse manustamisel täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas üks kord ööpäevas manustatava 400 mg annuse ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8).

Ravi

Gavreto üleannustamise puhul teadaolev antidoot puudub. Üleannustamise kahtluse korral tuleb ravi Gavretoga katkestada ja alustada toetavat ravi. Pralsetiniibi suure jaotusruumala ja ulatusliku valkudega seonduvuse tõttu ei ole ravim olulisel määral eemaldatav dialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX23.

Toimemehhanism

Pralsetiniib on tõhus proteiini kinaasi inhibiitor, mille toime selektiivne sihtmärk on onkogeensed RET-fusioonid (KIF5B-RET ja CCDC6-RET). NSCLC korral on RET-fusioonid ühed põhilistest onkogeensetest draiveritest. *In vitro* inhibeeris pralsetiniib kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides mitmeid onkogeenseid RET-fusioone palju tõhusamalt kui mittesihtmärk-kinaase (nt 81 korda suurem selektiivsus kui VEGFR2 suhtes). Pralsetiniib avaldas kasvajavastast toimet rakukultuurides ja loomade kasvaja implantatsioonimudelites, mis esindavad mitut tüüpi kasvajaid, mis sisaldavad onkogeenseid RET-fusioone (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Vormikohases EKG alamuuringus hinnati pralsetiniibi võimalikku QT-intervalli pikendavat toimet 34-l RET-fusioonpositiivse soliidtuumoriga patsiendil, kellele manustati 400 mg üks kord ööpäevas.

Uuringus ARROW pralsetiniibi saanud patsientidel teatati QT-intervalli pikenedamisest (vt lõik 4.8). Seetõttu võivad pralsetiniibiga ravi saavad patsiendid vajada annuse vähendamist või muutmist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Gavreto efektiivsust hinnati RET-fusioonpositiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel uuringus BLU-667-1101 (ARROW), mis oli mitmekeskuseline mitterandomiseeritud avatud mitme kohordiga I/II faasi kliiniline uuring. Uuringu eraldi kohortidesse kaasati RET-fusioonpositiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsiendid, kelle haigus oli plaatinapõhise kemoterapia ajal progresseerunud, ning samuti patsiendid, kelle haigus oli progresseerunud eelneva muu kui plaatinapõhise ravi ajal või kes ei olnud süsteemset ravi saanud. Ravimi heakskiitmise ajal oli uuring veel käimas.

Kõikidel NSCLC-ga patsientidel pidi olema lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline haigus, mis oli mõõdetav RECIST (*Response Evaluable Criteria in Solid Tumours*, ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral) versiooni 1.1 (v1.1) alusel, ning RET-fusioon, mis määrati kindlaks kohaliku testimise teel (järgmise põlvkonna sekveneerimine [*Next Generation Sequencing*, NGS], fluorestsents *in situ* hübridisatsioon [*fluorescence in situ hybridization*, FISH], muu). Uuringusse kaasati patsiendid, kellel olid asümptomaatilised kesknärvisüsteemi (KNS) metastaasid, kaasa arvatud patsiendid, kes kasutasid 2 nädala jooksul enne uuringuga liitumist stabiilses või vähenevas annuses steroide. Uuringuplaan jättis välja patsiendid, kelle teadaolev primaarne juhtmutatsioon oli muu kui RET-fusioonid, kellel oli anamneesis pika QT sündroom või *torsade de pointes* või perekondlikus anamneesis pika QT sündroom, kliiniliselt sümptomaatiline pneumoniit ja ükskõik milline eelnev või olemasolev kliiniliselt oluline haigusseisund, mis võib mõjutada patsiendi ohutust.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) vastavalt RECIST v1.1-le sõltumatu tsentraalse pimehindamise (*Blinded Independent Central Review*, BICR) alusel. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS).

Üldine RET-fusioonpositiivse NSCLC populatsioon

Efektiivsuspopulatsioon koosnes 281-st RET-fusioonpositiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsiendist, kes said ravi algannuses 400 mg suukaudselt üks kord ööpäevas, sealhulgas 116 varem ravi mittesaanud ja 141 eelnevalt plaatinapõhist kemoterapiat saanud patsienti. Viimaste andmete kuupäeva seisuga (4. märts 2022) oli järelkontrolli mediaan 24,1 kuud.

281 patsiendi demograafilised tunnused olid järgmised: 54,1% naised, 46,3% euroopiidse rassi esindajad, 45,6% asiaadid, 3,6% hispaania päritolu/latiinod ja vanuse mediaan oli 60,0 aastat (vahemik: 26...87), 37,4% olid ≥ 65 -aastased. Enamikel patsientidel oli ECOG sooritusvõime algskoor 0 (29,5%) või 1 (68,0%), esines metastaatiline haigus (98,6%), nad ei olnud kunagi suitsetanud (62,6%) või olid endised suitsetajad (33,1%) ning neil esines adenokartsinoom (96,8%). Ajumetastaase anamneesis täheldati 34,5%-l patsientidest. Eelnevalt plaatinapõhist kemoterapiat saanud patsiendid (N=141) olid saanud mediaanselt kahte eelnevat raviliini (vahemik 1...8). Lisaks plaatinapõhisele kemoterapiale olid 40,4% saanud PD-1/PD-L1 inhibiitoreid, 27,7% multikinaasi inhibiitoreid (MKId) ja 48,9% eelnevat kiiritusravi. 15,5% varem süsteemset ravi mittesaanud patsientidest (N=116) olid saanud eelnevat kiiritusravi. RET fusioonid tuvastati 75,8%-l patsientidest

NGS (36,7% koeproovid, 15,7% plasmaproovid, 23,5% teadmata), 15,3%-l FISH, 6,0%-l teadmata ja 2,8%-l muud meetodit kasutades.. Kõige sagedasemad RET-fusioonipartnerid olid KIF5B (70,1%) ja CCD6 (17,8%).

Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 4. Esimese ravivastuseni kulunud aja mediaan oli 1,8 kuud üldises uuringupopulatsioonis (vahemik: 0,9...20,5 kuud), samuti eelnevalt plaatinapõhist kemoterapiat saanud patsientidel (vahemik: 1,3...11,4 kuud) ja varem ravi mittesaanud patsientidel (vahemik: 0,9...20,5 kuud).

Tabel 4. Efektiivsustulemused RET-fusioonpositiivse kaugelearenenud NSCLC korral (ARROW) (efektiivsuspopulatsioon)

Efektiivsusnäitaja	Kokku (N=281)	Eelnevalt plaatinapõhist kemoterapiat saanud patsiendid (N=141)	Eelnevalt mitteplaatinapõhist süsteemset ravi saanud patsiendid (N=24)	Varem ravi mittesaanud patsiendid (N=116)
Üldine ravivastuse määr (ORR)^a (95% CI)	65,8% (60,0%; 71,4%)	59,6% (51,0%; 67,7%)	70,8% (48,9%; 87,4%)	72,4% (63,3%; 80,3%)
Täielik ravivastus, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Osaline ravivastus, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Ravivastuse kestus (DOR)	N=185	N=84	N=17	N=84
DOR, mediaan (95% CI) kuudes	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; NR)	13,4 (9,4; 23,1)
Patsiendid DOR-iga ≥ 6 kuud ^b , %	79,5%	81,0%	94,1%	75,0%

NR= ei saanud

^a BICR-i alusel hinnatud kinnitatud üldine ravivastuse määr

^b Arvutatud ravivastuse saavutanute osakaalu alusel, kellel täheldatud ravivastuse kestus oli vähemalt 6 kuud või pikem

KIF5B või CCDC6 fusioonipartneriga patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulist erinevust efektiivsuses. BICR ravivastuse määrad olid: ORR=68,5% (95% CI: 61,5; 74,9) 197-l KIF5B fusioonipartneriga patsiendil ja ORR=72,0% (95% CI: 57,5; 83,8) 50-l CCDC6 fusioonipartneriga patsiendil.

Efektiivsuspopulatsioonis oli KNS ORR keske hindamise alusel (RECIST v1.1 järgi) 53,3% (95% CI: 26,6; 78,7); 3 patsiendil (20,0%) oli täielik ravivastus ja 5 patsiendil (33,3%) oli osaline ravivastus.

Eakad

Uuringus ARROW (N=540) olid 30,9% patsientidest 65-aastased ja vanemad. Nooremate patsientidega võrreldes ei täheldatud üldisi erinevusi farmakokineetikas, ohutuses või efektiivsuses.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Gavretoga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kopsuvähi (väikerakk- ja mitteväikerakk-kopsuvähi) korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimuslik heakskiit

Ravimpreparaat on saanud müügiloo tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pralsetiniibi $C_{\max}$ ja AUC suurenesid patsientidel ebaühtlaselt annusevahemikus 60 mg kuni 600 mg üks kord ööpäevas (0,15...1,5-kordne soovitatav annus); tervetel vabatahtlikel oli farmakokineetika lineaarne annusevahemikus 200...400 mg. Pralsetiniibi plasmakontsentratsioon saavutas tasakaaluseisundi 3. kuni 5. päevaks.

Soovitatava annuse 400 mg üks kord ööpäevas manustamisel tühja kõhuga oli pralsetiniibi keskmine tasakaaluseisundi $C_{\max}$ 2840 ng/ml ja keskmine tasakaaluseisundi aja-kontsentratsioonikõvera alune pindala ($AUC_{0...24h}$) 40 100 h•ng/ml. Keskmine kumulatsiooni suhe oli korduva manustamise järgselt ~ 2-kordne.

Imendumine

Pralsetiniibi üksikannuste 60 mg kuni 600 mg (0,15...1,5-kordne heakskiidetud soovitatav annus) manustamisel jäi maksimaalse kontsentratsiooni saabumisaaja ($T_{\max}$) mediaan vahemikku 2,0...4,0 tundi. Pralsetiniibi absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud.

Toidu mõju

Pärast Gavreto 200 mg üksikannuse manustamist koos suure rasvasisaldusega einega (ligikaudu 800...1000 kalorit, 50...60% kaloritest rasvast) suurenes pralsetiniibi keskmine (90% CI) $C_{\max}$ 104% (65%; 153%) ja keskmine (90% CI) $AUC_{0...∞}$ 122% (96%; 152%) võrra ning $T_{\max}$ -i mediaan pikenes 4 tunnilt 8,5 tunnini võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga.

Jaotumine

Pralsetiniibi keskmine tasakaaluseisundi näiv jaotusruumala on 255 l. Pralsetiniibi seonduvus plasmavalkudega on 97,1% ja see ei sõltu kontsentratsioonist. Vere- ja plasmakontsentratsiooni suhe on 0,6...0,7.

Biotransformatsioon

In vitro metaboliseerub pralsetiniib peamiselt CYP3A4 ja UGT1A4 ning vähemal määral CYP2D6 ja CYP1A2 vahendusel.

Pärast radioloogiliselt märgistatud pralsetiniibi ligikaudu 310 mg suukaudse üksikannuse manustamist tervetele isikutele tuvastati oksüdatsiooni (M531, M453, M549b) ja glükuronisatsiooni (M709) käigus tekkinud pralsetiniibi metaboliite väikestes kuni mikrokogustes (~5%).

Eritumine

Pärast pralsetiniibi 400 mg (soovitatav annus) üksikannuse manustamist oli pralsetiniibi keskmine plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg 13,4 tundi ja pärast 400 mg korduvannuste manustamist 17,9 tundi.

Pralsetiniibi tasakaaluseisundi keskmine näiv suukaudne kliirens (CL/F) on 9,9 l/h.

Pärast radioloogiliselt märgistatud pralsetiniibi suukaudse üksikannuse manustamist tervetele isikutele eritus 72,5% radioaktiivsest annusest roojaga (66% muutumatul kujul) ja 6,1% uriiniga (4,8% muutumatul kujul).

In vitro uuringud CYP substraatidega

In vitro uuringud näitavad, et kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures on pralsetiniib CYP3A4/5 ajast sõltuv inhibiitor. Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures võib pralsetiniib inhibeerida või indutseerida CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4/5.

In vitro uuringud ravimite transporteritega

In vitro uuringud näitavad, et kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures võib pralsetiniibil olla võime inhibeerida P-gp-d, BCRP-d, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 ja MATE2-K-d. *In vitro* uuringud näitavad ka, et pralsetiniib võib kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures olla P-gp substraat (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Populatsiooni FK mudeli alusel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi pralsetiniibi farmakokineetikas vanuse (19...87 aastat), soo, rassi (europiidne rass, mustanahalised või asiaadid), kehakaalu (34,9...128 kg), kerge maksakahjustuse või kerge kuni mõõduka neerukahjustuse (hinnanguline CL_{CR} 30...89 ml/min Cockcrofti-Gaulti valemi järgi) põhjal. Seega ei ole ülalnimetatud patsientide erirühmades vaja annust muuta. Raske neerukahjustuse (CL_{CR} 15...29 ml/min), lõppstaadiumis neeruhaiguse ($CL_{CR} < 15$ ml/min) mõju pralsetiniibi farmakokineetikale on teadmata (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Pärast 200 mg pralsetiniibi ühekordset suukaudset annust oli pralsetiniibi maksimaalne ekspositsioon mõõduka maksakahjustusega (vastavalt Childi-Pugh' kriteeriumitele) isikutel sarnane normaalse maksafunktsiooniga isikutega, kusjuures geomeetrilised keskmised suhted (*geometric mean ratios*, GMR) (90% CI) olid 98,6% (59,7; 163) C_{max} -i ja 112% (65,4; 193) $AUC_{0...∞}$ puhul. Raske maksakahjustusega isikutel (vastavalt Childi-Pugh' kriteeriumitele) oli $AUC_{0...∞}$ samuti sarnane normaalse maksafunktsiooniga isikutega (85,8% [51,1; 144]). C_{max} oli raske maksakahjustusega isikutel veidi väiksem kui normaalse maksafunktsiooniga isikutel, C_{max} -i GMR oli 67,9% (35,3; 131). Seondumata C_{max} ($C_{max,u}$) ja $AUC_{0...∞}$ ($AUC_{0...∞,u}$) olid raske maksakahjustusega (vastavalt Childi-Pugh' kriteeriumitele) isikutel veidi suuremad võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega, kellel $C_{max,u}$ GMR oli 129% (70,4; 236) ja $AUC_{0...∞,u}$ GMR oli 163% (98,7; 268). Puudus selge seos C_{max} -i või $AUC_{0...∞}$ ja Childi-Pugh' üldskoori või Childi-Pugh' skoori komponentide vahel. Sarnased FK tulemused saadi maksakahjustusega isikute klassifitseerimisel vastavalt NCI-ODWG kriteeriumitele.

Seetõttu ei ole maksakahjustusega patsientidel vaja annust kohandada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringud

Kuni 13-nädalase kestusega loomkatsetes rottidel ja makaakidel olid peamised leiud, mida täheldati kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel 400 mg üks kord ööpäevas manustamise järgselt inimesel saavutatud plasma tasakaalukontsentratsiooni (AUC) väärtustega sarnaste väärtuste puhul, kasvuplaadi düsplaasia rottidel (2-kordne piirväärtus) ja hematoloogilised toimed (1-kordne piirväärtus) mõlemal liigil. Suuremate ekspositsiooni väärtuste puhul täheldatud täiendavad ebasoodsad leiud on degeneratiivsed muutused isas- ja emasloomade reproduktiivorganites (2-kordne piirväärtus) ja vere fosforisisalduse suurenemine koos vastava mineralisatsiooniga pehmetes kudedes rottidel (≥ 2 -kordne piirväärtus) ning südamelihase hemorraagia rottidel (4,4-kordne piirväärtus). Vererõhu tõusu täheldati rottidel pärast 25 mg/kg üksikannuse manustamist (2-kordne piirväärtus). Pralsetiniibi kõrvaltoimeid mittepõhjustav tase (*no observed adverse effect level*, NOAEL) oli 13-nädalastes uuringutes mõlemal liigil 10 mg/kg/ööpäevas, mis vastab ekspositsiooni (AUC) 1-kordsele piirväärtusele inimesel saavutatava ekspositsiooniga võrreldes.

Lokaalse ekspositsiooni ja toksilisuse osas ei täheldatud seedetrakti häirete ilminguid kummalgi liigil kuni NOAEL annuseni 10 mg/kg (0,9-kordne piirväärtus inimestel). Suuremate annuste manustamisel ahvidele täheldati seedetrakti haavandeid ja verejooksu.

Embrüotoksilisus/teratogeensus

Embrüo/loote arengu uuringus oli pralsetiniibi manustamine rottidele organogeneesi perioodil teratogeenne ja embrüotoksiline ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid väiksemad inimesel 400 mg üks kord ööpäevas manustamisel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist tasakaalukontsentratsiooni korral (AUC). Väärarenguid, sealhulgas siseelundite (peamiselt neerude ja emaka) ning skeleti (lülide, roiete, roidekõhre ja lülisambakanali) väärarenguid täheldati ligikaudu 0,2-kordse inimesel saavutatava ekspositsiooni puhul. Implantatsioonijärgne kaotus tekkis 0,5-kordse inimesel saavutatava ekspositsiooni puhul ja selle esinemissagedus suurenes 100%-ni 1,5-kordse inimesel saavutatava ekspositsiooni puhul.

Reproduktsioonitoksilisus

Spetsiaalses fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus ravi saanud isastel rottidel, keda pairitati ravi saanud emaste rottidega, ei avaldanud pralsetiniib mõju isaste ega emaste loomade paaritumis- või tiinestuvusvõimele. Kooskõlas embrüo/loote arengutoksilisuse uuringust saadud leidudega esines implantatsioonijärgset kaotust siiski juba annuse 5 mg/kg puhul (ligikaudu 0,3-kordne 400 mg kliinilise annuse manustamisel inimestel saavutatav ekspositsioon (AUC), mis põhineb 13-nädalasest rottide toksilisusuuringust saadud toksikokineetilistel andmetel). Annusetasemel 20 mg/kg (ligikaudu 2,5...3,6-kordne inimestel saavutatav ekspositsioon) tekkis 82%-l emastest rottidest pesakonna täielik resorptsioon, seejuures 92%-l implantatsioonijärgne kaotus (varajane resorptsioon). Ühes eraldi fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus, kus pralsetiniibi saanud isaseid hiiri pairitati pralsetiniibi mittesaanud emaste hiirtega, ei mõjutanud pralsetiniibi manustamine isasloomadele annusetasemel 20 mg/kg (ligikaudu 1,4-kordne võrreldes inimese ekspositsiooniga (AUC) kliinilise annusega 400 mg selles uuringus kogutud toksikokineetiliste andmete alusel) embrüote intrauteriinset elulemust (implantatsioonijärgse kao keskmine pesakondade protsent ning elujõuliste embrüote keskmine arv ja pesakondade protsent). Lisaks ei täheldatud selles uuringus pralsetiniibiga seotud toimeid isasloomade reproduktsionisooritusele (paaritumine, viljakus ja tiinusindeksid).

13-nädalases korduvtoksilisuse uuringus tekkisid isastel rottidel seemnetorukeste degeneratsiooni/atroofia mikroskoopilised ilmingud munandites koos sekundaarsete rakujääkide ja vähenenud seemnevedelikuga munandimanuste valendikus, mis olid vastavuses väiksema keskmise munandi ja munandimanuse kaaluga ning pehmete ja väikeste munandite suuremahulise leiuga. Emastel rottidel ilmnas kollaskeha degeneratsioon munasarjas. Mõlemast soost loomadel täheldati neid toimeid pralsetiniibi annuste ≥ 10 mg/kg/ööpäevas manustamisel, mis on ligikaudu 0,9 korda suurem inimestel saavutatavast ekspositsioonist AUC põhjal 400 mg kliinilise annuse manustamisel. 13-nädalases korduvtoksilisuse uuringus ahvidel ei täheldatud leide reproduktiivorganites annusetasemetel kuni 10 mg/kg/ööpäevas puhul (ligikaudu 1-kordne inimestel saavutatav ekspositsioon annuse 400 mg üks kord ööpäevas manustamisel).

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Pralsetiniib ei olnud mutageenne *in vitro* bakteriaalses pöördmutatsiooni (Ames) testis ning oli negatiivne nii *in vitro* inimese lümfotsüütide kromosoomiaberratsiooni testis kui ka *in vivo* roti luuüdi mikrotuumade testis.

Pralsetiniibiga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Hüpromelloos
Mikrokristalliline tselluloos
Eelželatiniseeritud tärklis
Naatriumvesinikkarbonaat
Sidrunhape
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Briljantsinine FCF (E133)
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)

Trükitint

Šellak
Propüleenglükool (E1520)
Kaaliumhüdroksiid
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel on suletud lastekindla korki (polüpropüleen) ja alumiiniumfooliumist isoleerkihiga ning sisaldab desikandi kotikest (silikageel).

Pakendi suurused: 60, 90 või 120 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam
Madalmaad

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. november 2021
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. september 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a (4) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Et täiendavalt kinnitada pralsetiniibi efektiivsust ja ohutust RET-fusioonpositiivse kaugelearenenud NSCLC-ga täiskasvanud patsientide ravis, peab müügiloa hoidja esitama tulemused randomiseeritud avatud III faasi uuringust BLU-667-2303, kus pralsetiniibi võrreldakse standardraviga RET-fusioonpositiivse metastaatilise NSCLC esmavaliku ravis.	31. detsember 2026

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Gavreto 100 mg kõvakapslid
pralsetinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg pralsetiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit
90 kõvakapslit
120 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolichte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Pudelis olevat desikandi kotikest ei tohi alla neelata

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1555/001 60 kõvakapslit
EU/1/21/1555/002 90 kõvakapslit
EU/1/21/1555/003 120 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

gavreto 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Gavreto 100 mg kõvakapslid
pralsetinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg pralsetiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit
90 kõvakapslit
120 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolente
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Pudelis olevat desikandi kotikest ei tohi alla neelata

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. logo

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1555/001 60 kõvakapslit
EU/1/21/1555/002 90 kõvakapslit
EU/1/21/1555/003 120 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Gavreto 100 mg kõvakapslid pralsetiniib (*pralsetinibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Gavreto ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Gavreto võtmist
3. Kuidas Gavretot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Gavretot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Gavreto ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Gavreto

Gavreto on vähiravim, mis sisaldab toimeainet pralsetiniibi.

Milleks Gavretot kasutatakse

Gavretot kasutatakse täiskasvanutel, kellel on kaugelearenenud staadiumis kopsuvähi vorm, mida nimetatakse „mitteväikerakk-kopsuvähiks“ (*non-small cell lung cancer*, NSCLC). Selle haiguse korral esineb spetsiifiline ümberpaiknemine geeni sees, mille nimetus on „transfektsiooni käigus ümber paiknenud“ (*REarranged during Transfection*, RET); Gavretot kasutatakse juhul, kui te ei ole varem saanud ravi mõne teise RET inhibiitori ravimiga.

Kuidas Gavreto toimib

Patsientidel, kelle vähk on tingitud muutunud RET-geenist, põhjustab geenimuutus RET-fusioonvalgus nimetatava ebanormaalse valgu tootmist organismis, mis võib viia rakkude kontrollimatu vohamise ja vähi tekkeni. Gavreto blokeerib RET-fusioonvalkude toime ja võib aidata kopsuvähi kasvu aeglustada või peatada. See võib aidata ka vähil kahaneda.

Kui teil on küsimusi Gavreto toime kohta või te ei tea, miks see ravim on teile määratud, palun rääkige oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Gavreto võtmist

Gavretot ei tohi võtta

- kui olete pralsetiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Gavreto võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui teil on olnud muid kopsu- või hingamisprobleeme peale kopsuvähi;
- kui teil on olnud kõrge vererõhk;
- kui teil on olnud maksaprobleeme;
- kui teil on olnud veritsushäireid;
- kui teil on kunagi olnud tuberkuloos või kui te olete olnud lähikontaktis kellegagi, kellel on või on olnud tuberkuloos. Arst võib teile teha teste, et kontrollida, kas teil on tuberkuloos.

Gavreto võib põhjustada kõrvaltoimeid, millest tuleb kohe oma arstile teatada. Nendeks on:

- **kopsupõletik (pneumoniit).** Gavreto võib ravi ajal põhjustada raske, eluohtliku või surmaga lõppeva kopsuturse (põletiku) teket. Selle nähud võivad sarnaneda kopsuvähi nähtudele. Teatage oma arstile otsekohe sellest, kui teil tekivad ükskõik millised uued või halvenevad nähud, sealhulgas hingamisraskus, hingeldus, kõha koos rögaeritusega või ilma või palavik.
- **kõrge vererõhk (hüpertensioon).** Gavreto toimetel võib suureneda kõrge vererõhu esinemus. Arst kontrollib teie vererõhku enne ravi alustamist, pärast 1 nädal kestnud ravi ja seejärel vastavalt vajadusele. Kui teil on kõrge vererõhk, mis ei allu hästi vererõhuravimitele, palun pidage nõu oma arstiga, sest tähtis on saada vererõhk kontrolli alla enne Gavretoga ravi alustamist.
- **maksakahjustus (maksaensüümide aktiivsuse suurenemine).** Teie arst teeb vereanalüüse enne ravi alustamist, esimese 3 ravikuu jooksul iga 2 nädala järel ning pärast seda vastavalt vajadusele. Selle eesmärk on kontrollida, ega teil ei ole Gavreto võtmise ajal mingeid maksaprobleeme. Ükskõik milliste järgnevate nähtude tekkest tuleb kohe teatada oma arstile: naha või silmavalgete kollasus, valu paremal pool kõhupiirkonnas, tume uriin, naha sügelus, tavalisest väiksem söögiisu, iiveldus või oksendamine, väsimustunne, tavalisest kergem verejooksu või verevalumi teke.
- **veritsushäired.** Ravi ajal Gavretoga võib tekkida tõsine verejooks. Õelge kohe oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest: te oksendate verd või okse näeb välja nagu kohvipuru, te köhite verd või verehüübeid, teil on roosat või pruuni värvi uriin, punane või must (tõrvataoline) väljaheide, teil tekivad ebataavalised nahaveritsused või -verevalumid, teil on tavalisest vererõhkem menstruatsioon, ebaharilik tupeverejooks, ninaverejooksud esinevad tavalisest tihedamini, te olete uimane või raskesti äratata.
- **EKG kõrvalekalded.** Gavreto võib põhjustada EKG (elektrokardiogramm) kõrvalekaldeid. Teile tehakse EKG enne ravi alustamist Gavretoga ja ravi ajal. Rääkige oma arstile, kui tunnete pearinglust või südamepekslemist, sest see võib olla EKG kõrvalekalde sümptom.

Gavreto võtmise ajal tuleb sellele tähelepanu pöörata. Lisateabe saamiseks vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Lapsed ja noorukid

Lastel või noorukitel ei ole Gavreto kasutamist uuritud. Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Gavreto

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Gavreto võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teatud teised ravimid võivad mõjutada Gavreto toimet.

Enne Gavreto võtmist rääkige oma arstile või apteekrile sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

Järgmised ravimid võivad suurendada Gavreto kontsentratsiooni veres:

- teatud AIDSi/HIV ravimid (nt ritonaviir, saknaviir, kobitsistaat);
- teatud ravimid, mida kasutatakse infektsioonide raviks. Nende hulka kuuluvad seenmakkuste ravimid (seenevastased ravimid, nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool) ja teatud tüüpi bakteriaalsete infektsioonide ravimid (antibiootikumid, nagu klaritromütsiin, erütromütsiin);
- teatud depressiooniravimid (nt fluvoksamiin, nefasodoon);
- teatud kõrgvererõhutõve ja ebaregulaarse südamerütmi ravimid (nt verapamiil, diltiaseem).

Järgmised ravimid võivad vähendada Gavreto tõhusust:

- krambihoogude ravimid (epilepsiavastased ravimid, nagu fenütoin või karbamasepiin);
- tuberkuloosiravimid (nt rifampitsiin, rifabutiin);
- liht-naistepuna, mis on taimne depressiooniravim.

Gavreto võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet, mille hulka kuuluvad:

- tsüklosporiin;
- paklitakseel;
- varfariin.

Siin loetletud ravimid ei pruugi olla ainsad, millele võib olla koostoimeid Gavretoga.

Enne mis tahes ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Gavreto koos toidu ja joogiga

Ravi ajal Gavretoga peate hoiduma greibimahla joomisest ja greibi või pomerantsi söömisest.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasestumisvastane kaitse naistel:

Selle ravimi võtmise ajal peate hoiduma rasestumisest. Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama väga tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (näiteks kahekordset barjäärimeetodit, nagu kondoom ja pessaar) ravi ajal ja vähemalt 2 nädala jooksul pärast ravi lõppu. Gavreto toimele võib väheneda hormonaalsete rasestumisvastaste meetodite (näiteks rasestumisvastaste tablettide) toime; seetõttu ei loeta hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid väga tõhusateks. Kui hormonaalse rasestumisvastase meetodi kasutamine on vältimatu, peab seda kasutama koos kondoomiga.

Rasestumisvastane kaitse meestel:

Mehed, kellel on rasestumisvõimeline naissoost partner, peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid, sh barjäärimeetodit ravi ajal ja 1 nädala jooksul pärast ravi lõppu.

Arutage oma arstiga, millised rasestumisvastased meetodid teile ja teie partnerile sobivad.

Rasedus:

Seda ravimit ei soovitata kasutada raseduse ajal, kui see ei ole absoluutselt vajalik. Selle ravimi kasutamise ajal tuleb hoiduda rasestumisest, sest ravim võib kahjustada teie veel sündimata last. Arst arutab teiega Gavreto võtmisega seotud võimalikke riske raseduse ajal.

Enne selle ravimiga ravi alustamist võib arst kontrollida, ega te ei ole rase.

Imetamine:

Rääkige oma arstile, kui te imetate või kavatsete imetada. Ei ole teada, kas Gavreto eritub rinnapiima. Te ei tohi last rinnaga toita ravi ajal selle ravimiga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimast annust. Arutage oma arstiga, kuidas on selle aja jooksul kõige parem last toita.

Viljakus:

On võimalik, et see ravim võib püsivalt mõjutada teie laste saamise võimet. Enne Gavretoga ravi alustamist on soovitatav rääkida arstiga sperma või munarakkude säilitamise võimalustest.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Gavreto võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Gavreto võib põhjustada väsimustunnet. Kui see tekib, ärge juhtige autot ega töötage masinatega kuni sümptomite taandumiseni. Küsige autojuhtimise ja masinatega töötamise sobivuse kohta nõu oma arstilt.

Gavreto sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Gavretot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on 400 mg (4 kapslit), võetuna suukaudselt üks kord ööpäevas.

Kui teil tekivad kõrvaltoimed, võib arst teie annust muuta või ravi ajutiselt või alaliselt lõpetada. Ärge muutke annust ega lõpetage Gavreto võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud.

Gavreto on suukaudseks manustamiseks. Neelake kapslid tervelt koos klaasitäie veega, tühja kõhuga. Ärge sööge vähemalt kaks tundi enne ja vähemalt üks tund pärast Gavreto võtmist.

Kui te oksendate pärast Gavreto annuse võtmist, ärge võtke lisaannust. Võtke Gavreto tavaline annus järgmisel päeval.

Kui te võtate Gavretot rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju kapsleid, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Gavretot võtta

Kui te unustate Gavreto annuse võtmata, võtke see sisse samal päeval niipea kui see meelde tuleb. Järgmisel päeval võtke Gavreto tavaline annus.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib järgmine kõrvaltoime (vt ka lõik 2):

- uued või halvenevad nähud: hingamisraskus, hingeldus, köha koos rögaeritusega või ilma või palavik.
- kõrge vererõhk.
- naha või silmavalgete kollasus, valu paremal pool kõhupiirkonnas, tume uriin, naha sügelus, tavalisest väiksem söögiisu, iiveldus või oksendamine, väsimustunne, tavalisest kergem verejooksu või verevalumi teke (maksaprobleemide võimalikud nähud).
- verejooks, mille sümptomite hulka võib kuuluda näiteks veriköha.

Muud kõrvaltoimed:

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te märkate mõnda järgnevatest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- kopsuinfektsioon;
- kusepõie põletik;
- vereanalüüs näitab vere punaliblede arvu vähenemist;
- vereanalüüs näitab teatud tüüpi vere valgeliblede (nt neutrofiilid, lümfotsüüdid jne) arvu vähenemist;
- vereliistakute väike arv;
- vereanalüüs näitavad mineraalainete sisalduse suurenemist või vähenemist veres;
- maitsetundlikkuse muutused;
- peavalu;
- vererõhu tõus;
- verejooks;
- kopsupõletik;
- köha;
- hingeldus;
- kõhukinnisus;
- kõhulahtisus;
- silmade, suu ja naha kuivus;
- kõhuvalu;
- oksendamine;
- naha ja silmavalgete kollasus;
- lööve;
- luu- või lihasevalu;
- energiapuudus;
- tursed (nt labajalgade, pahklude piirkonna, näo, silmade, liigeste turse);
- palavik;
- vereanalüüs näitavad maksas toodetavate ainete sisalduse muutusi (aspartaadi aminotransferaas,alaniini aminotransferaas, alkaalne fosfataas, bilirubiin);
- vereanalüüs näitab neerutalitluse hindamiseks vajaliku aine (kreatiniin) sisalduse suurenemist;
- vereanalüüs näitab lihastalitluseks vajaliku ensüümi (kreatiinfosfokinaas) suuremat sisaldust veres.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- valulik turse või haavandid suus;
- QT-intervalli pikenemine EKG-l.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- tuberkuloos.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Gavretot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli etiketil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pudel on kahjustada saanud või sellel on nähtavaid rikkumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Gavreto sisaldab

- Toimeaine on pralsetiniib. Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg pralsetiniibi.
- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: hüpromelloos, mikrokristalliline tselluloos, eelželatiniseeritud tärklis, naatriumvesinikkarbonaat, sidrunhape ja magneesiumstearaat (vt lõik 2 „Gavreto sisaldab naatriumi“).
 - Kapsli kest: briljantsinine FCF (E133), hüpromelloos ja titaandioksiid (E171).
 - Trükitint: šellak, propüleenglükool (E1520), kaaliumhüdroksiid ja titaandioksiid (E171).

Kuidas Gavreto välja näeb ja pakendi sisu

Gavreto 100 mg kõvakapslid on helesinised läbipaistmatud kõvakapslid, mille kapslikorpusele on valge tindiga trükitud „BLU-667“ ja kapslikaanele „100 mg“.

Gavreto on saadaval lastekindla korgiga plastpudelis, mis sisaldab 60, 90 või 120 kõvakapslit ja desikandi kotikest. Igas karbis on üks pudel.

Jätke desikandi kotike pudelisse. Desikant on niiskust imav materjal väikeses kotikeses, mis kaitseb kapsleid niiskuse eest. Ärge desikanti alla neelake.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.