

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gavreto 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg pralsetinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Syöpälääkkeiden antoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa hoito.

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

Annostus

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

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

Annoksen unohtuminen

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

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

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

Haittavaikutusten vuoksi suositellut annosmuutokset esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1. Haittavaikutusten vuoksi suositellut Gavreto-valmisteiden annosmuutokset

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

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

^a NCI-CTCAE-kriteerien (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versio 4.03) mukaan luokitellut haittavaikutukset

Annosmuutokset sytokromi P-450 (CYP)3A4:n ja/tai P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien käytössä
 Pralsetinibin samanaikaista käyttöä seuraavien kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5):

- sekä P-gp:n että voimakkaat CYP3A4:n estäjät
- voimakkaat CYP3A4:n estäjät
- kohtalaiset CYP3A4:n estäjät
- P-gp:n estäjät
- sekä P-gp:n että kohtalaiset CYP3A4:n estäjät.

Jos jonkin edellä mainitun estäjän samanaikaista käyttöä ei voida välttää, parhaillaan käytössä olevaa pralsetinibiannosta pitää pienentää taulukon 2 suositusten mukaisesti. Kun samanaikaisesti annetun estäjän käyttö on ollut keskeytettynä estäjän 3–5 eliminaation puoliintumisajan pituisen ajan, hoitoa on jatkettava ennen estäjän käyttöä käytössä olleella pralsetinibiannoksella.

Taulukko 2. Suositellut Gavreto-annosmuutokset CYP3A4:n ja/tai P-gp:n estäjien samanaikaisessa käytössä

Käytössä oleva Gavreto-annos	Suositeltu Gavreto-annos	
	Sekä P-gp:n että voimakkaat CYP3A4:n estäjät	- voimakkaat CYP3A4:n estäjät - kohtalaiset CYP3A4:n estäjät - P-gp:n estäjät - sekä P-gp:n että kohtalaiset CYP3A4:n estäjät
400 mg suun kautta kerran päivässä	200 mg suun kautta kerran päivässä	300 mg suun kautta kerran päivässä
300 mg suun kautta kerran päivässä	200 mg suun kautta kerran päivässä	200 mg suun kautta kerran päivässä
200 mg suun kautta kerran päivässä	100 mg suun kautta kerran päivässä	100 mg suun kautta kerran päivässä

Annosmuutokset CYP3A4:n indusoiden käytössä

Pralsetinibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n indusoiden kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä (kokonaisbilirubiini $\leq$ normaalin ylärajan [upper limit of normal, ULN] ja aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] $>$ ULN tai kokonaisbilirubiini $>$ 1–1,5 kertaa ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa), keskivaikea (kokonaisbilirubiini $>$ 1,5–3 kertaa ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa) tai vaikea (kokonaisbilirubiini $>$ 3 kertaa ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa) maksan vajaatoiminta, annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pneumoniitti / interstitiaalinen keuhkosairaus

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

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

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

Hypertensio

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

Hoitoon liittynyt hypertensio hoidettiin yleisimmin verenpainelääkityksellä.

Gavreto-hoitoa ei pidä aloittaa potilaalle, jolla on huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio.

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

Transaminaasipitoisuuksien suureneminen

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

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

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

Verenvuototapahtumat

Gavreto-hoitoon voi liittyä vaikea-asteisia, myös kuolemaan johtavia, verenvuototapahtumia. Gavreto-hoito pitää lopettaa pysyvästi, jos potilaalla on henkeä uhkaava tai toistuva vaikea-asteinen verenvuoto (ks. kohta 4.2).

QT-ajan pidentyminen

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

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

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

Tuberkuloosi

Gavreto-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia, joka on useimmiten esiintynyt keuhkojen ulkopuolella. Ennen hoidon aloittamista potilaat on arvioitava aktiivisen ja inaktiivisen ("piilevän") tuberkuloosin varalta paikallisten suositusten mukaisesti. Aktiivista tai latenttia tuberkuloosia sairastaville potilaille on syytä aloittaa hoito tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen Gavreto-hoidon aloittamista.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

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

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

Hedelmällisyys ja raskaus

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

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

Natriumpitoisuus

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n ja/tai P-gp:n estäjät

P-gp:n estäjät: siklosporiini (siklosporiini on sekä P-gp:n että heikko tai kohtalainen CYP3A4:n estäjä) 600 mg:n kerta-annoksen antaminen yhdessä pralsetinibin 200 mg:n kerta-annoksen kanssa suurensi terveillä tutkittavilla pralsetinibin AUC_{0-∞}-arvoa 81 % ja C_{max}-arvoa 48 % verrattuna 200 mg:n pralsetinibiannoksen antamiseen yksinään.

Sekä P-gp:n että voimakkaat CYP3A4:n estäjät: pralsetinibiannoksen 200 mg kerran päivässä antaminen yhdessä 200 mg:n itrakonatsoliannoksen (itrakonatsoli on sekä P-gp:n että voimakas CYP3A4:n estäjä) kerran päivässä kanssa suurensi pralsetinibin AUC_{0-∞}-arvoa 251 % ja C_{max}-arvoa 84 % verrattuna pralsetinibin antamiseen yksinään.

Pralsetinibin antaminen yhdessä sekä P-gp:n että/tai voimakkaan tai kohtalaisen CYP3A4:n estäjän kanssa saattaa suurentaa pralsetinibipitoisuutta plasmassa, mikä voi lisätä pralsetinibin haittavaikutusten riskiä. Pralsetinibin antamista yhdessä seuraavien kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.4):

- sekä P-gp:n että voimakkaat CYP3A4:n estäjät (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, kobisistaatti, klaritromysiini, ritonaviiri tai sakinaviiri)
- voimakkaat CYP3A4:n estäjät (kuten telitromysiini, troleandomysiini, vorikonatsoli, seritinibi, idelalisibi, nefatsodoni, nelfinaviiri tai greippimehu)
- kohtalaiset CYP3A4:n estäjät (kuten aprepitantti, siprofloksasiini, konivaptaani, kritsotinibi, flukonatsoli, fluvoksamiini, imatinibi, isavukonatsoli tai tofisopaami)
- P-gp:n estäjät (kuten siklosporiini, karvediloli tai kinidiini)
- sekä P-gp:n että kohtalaiset CYP3A4:n estäjät (kuten dronedaroni, diltiatseemi, erytromysiini, verapamiili).

Jos edellä mainittujen estäjien samanaikaista antoa ei voida välttää, pienennä parhaillaan käytettävää pralsetinibiannosta (ks. kohta 4.2).

Voimakkaat CYP3A4:n indusoijat

Pralsetinibin antaminen yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien kanssa voi pienentää pralsetinibin pitoisuutta plasmassa, mikä puolestaan voi heikentää pralsetinibin tehoa. Pralsetinibin 400 mg:n kerta-annoksen antaminen yhdessä 600 mg:n rifampisiiniannoksen (rifampisiini on voimakas CYP3A4:n indusoija) kerran päivässä kanssa pienensi pralsetinibin $AUC_{0-\infty}$ -arvoa 68 % ja C_{max} -arvoa 30 %. Sen vuoksi pralsetinibin antamista yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien (kuten karbamatsapiini, fenytoiini, rifabutiini, rifampisiini ja mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.4).

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy naisille ja miehille

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

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

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

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

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

Raskaus

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

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

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

Imetys

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

Rintaruokittuihin lapsiin kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

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

Hedelmällisyys

Pralsetinibin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja.

Prekliinisten turvallisuutta koskevien havaintojen perusteella hedelmällisyys voi heikentyä pralsetinibihoitoa aikana (ks. kohta 5.3). Miesten ja naisten pitää ennen hoitoa kysyä neuvoa tehokkaista menetelmistä hedelmällisyyden säilyttämiseksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Gavreton haittavaikutukset olivat anemia (53,0 %), suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (49,1 %), neutropenia (46,7 %), luuston ja lihasten kipu (44,4 %), ummetus (43,9 %), uupumus (42,2 %), suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (37,0 %), leukopenia (37,0 %) ja hypertensio (35,0 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat keuhkokuume (15,6 %), pneumoniitti (5,7 %) ja anemia (5,2 %).

Yleisimmät vaikea-asteiset haittavaikutukset olivat anemia (22,4 %), neutropenia (21,1 %), hypertensio (17,6 %), keuhkokuume (15,4 %) ja lymfopenia (17,4 %).

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

Annosta pienennettiin haittavaikutusten vuoksi 46,7 %:lla Gavreto-hoitoa saaneista potilaista.

Yleisimmät annoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat neutropenia (15,6 %), anemia (10,6 %), lymfopenia (7,2 %), pneumoniitti (5,7 %), suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus (5,2 %), hypertensio (4,8 %), leukopenia (4,6 %) ja uupumus (4,1 %).

Hoidon lopetti pysyvästi haittavaikutusten vuoksi 10,6 % Gavreto-hoitoa saaneista potilaista.

Yleisimmät Gavreto-hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat keuhkokuume ja pneumoniitti (keuhkokuume 2,6 % ja pneumoniitti 2,2 %).

Haittavaikutustaulukko

Turvallisuuspotilasjoukkoon kuuluu yhteensä 540 potilasta, mukaan lukien 281 pitkälle edennyt ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta sekä potilaita, joilla on muita kiinteitä kasvaimia (mukaan lukien RET-fuusiopositiivinen kilpirauhassyöpä ja RET-mutaatiopositiivinen medullaarinen kilpirauhassyöpä), jotka saivat Gavreto-hoitoa 400 mg:n aloitusannoksella, ks. kohta 5.1.

Turvallisuusprofiilissa ei ole havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja käyttöaiheiden välillä.

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

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

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

Taulukko 3. ARROW-tutkimuksessa Gavreto-hoitoa 400 mg:n annoksina saaneilla potilailla (N = 540) raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka / haittavaikutus	Esiintyvyy- luokka	Kaikki vaikeusasteet %	Vaikeusasteet 3–4 %
Infektiot			
Keuhkokuume ¹ Virtsatietulehdus	Hyvin yleinen	22,4 14,8	13,1 4,4
Tuberkuloosi ²	Melko harvinainen	0,7	0,4
Veri ja imukudos			
Anemia ³ Neutropenia ⁴ Leukopenia ⁵ Lymfopenia ⁶ Trombosytopenia ⁷	Hyvin yleinen	53,0 46,7 37,0 26,9 19,6	22,4 21,1 8,9 17,4 4,8
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hypokalsemia Hyperfosfatemia Hypoalbuminemia Hypofosfatemia Hyponatremia	Hyvin yleinen	23,1 17,4 14,8 13,0 12,2	3,9 0,2 - 6,7 4,4
Hermosto			
Päänsärky ⁸ Makuhäiriö ⁹	Hyvin yleinen	18,0 16,7	0,6 -
Verisuonisto			
Hypertensio ¹⁰ Verenvuoto ¹¹	Hyvin yleinen	35,0 20,6	17,6 3,9
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Yskä ¹² Hengenahdistus Pneumoniitti ¹³	Hyvin yleinen	28,1 20,4 12,2	0,6 2,0 3,3
Ruoansulatuselimistö			
Ummetus Ripuli Pahoinvointi	Hyvin yleinen	43,9 33,1 19,6	0,6 3,1 0,2

Vatsakipu ¹⁴		17,8	1,5
Suun kuivuminen		16,5	-
Oksentelu		14,8	1,1
Stomatiitti ¹⁵	Yleinen	6,9	1,3
Maksa ja sappi			
Suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus*	Hyvin yleinen	49,1	6,9
Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus*		37,0	4,8
Hyperbilirubinemia ¹⁶		14,4	1,7
Iho ja ihonalainen kudος			
Ihottuma ¹⁷	Hyvin yleinen	19,1	-
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Luuston ja lihasten kipu ¹⁸	Hyvin yleinen	44,4	2,6
Suurentunut veren kreatiiniinipitoisuus		16,7	7,6
Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Uupumus ¹⁹	Hyvin yleinen	42,2	4,1
Turvotus ²⁰		31,5	0,2
Kuume		27,8	1,5
Sydän			
Pidentynyt QT-aika ²¹	Yleinen	5,2	0,4
Munuaiset ja virtsatiet			
Suurentunut veren kreatiiniinipitoisuus	Hyvin yleinen	25,4	0,6
Tutkimukset			
Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	Hyvin yleinen	12,0	1,5

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

² useimmat raportoiduista tapauksista olivat keuhkojen ulkopuolisia tuberkuloositapauksia, kuten imusolmuketuberkuloosi, peritoneaalinen tuberkuloosi tai munuaistuberkuloosi

³ mukaan lukien anemia, pienentynyt hematokriitti, vähentynyt veren punasolujen määrä, pienentynyt hemoglobiinipitoisuus, aplastinen anemia

⁴ mukaan lukien vähentynyt neutrofiilien määrä, neutropenia

⁵ mukaan lukien vähentynyt veren valkosolujen määrä, leukopenia

⁶ mukaan lukien lymfopenia, vähentynyt lymfosyyttien määrä

⁷ mukaan lukien trombosytopenia, vähentynyt trombosyyttien määrä

⁸ mukaan lukien päänsärky, jännityspäänsärky

⁹ mukaan lukien makuaistin puute, makuhäiriö

¹⁰ mukaan lukien hypertensio, kohonnut verenpaine

¹¹ mukaan lukien 39 preferred term -termiä verenvuotoja koskevien termien (pois lukien laboratoriotermit) suppeasta vakioidusta MedDRA-kyselystä (Standardised MedDRA Query, SMQ), josta oli jätetty pois invasiiviseen lääkkeenantoon liittyvät termit, repeymään, disseminoituneeseen intravaskulaariseen koagulopatiaan liittyvät termit, traumaperäisiin verenvuotoihin liittyvät termit sekä verenvuotoja koskevat termit, jotka liittyvät raskauteen, synnytykseen tai neonataaliaikaan

¹² mukaan lukien yskä, limainen yskä

¹³ mukaan lukien pneumoniitti, interstitiaalinen keuhkosairaus

¹⁴ mukaan lukien vatsakipu, ylävatsan kipu

¹⁵ mukaan lukien stomatiitti, aftoosinen haavauma

¹⁶ mukaan lukien suurentunut veren bilirubiinipitoisuus, hyperbilirubinemia, suurentunut veren konjugoituneen bilirubiinin pitoisuus, suurentunut veren konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuus

¹⁷ mukaan lukien ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, aknetyyppinen ihottuma, eryteema, yleistynyt ihottuma, papulaarinen ihottuma, pustulaarinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, erytematoottinen ihottuma

¹⁸ mukaan lukien luuston ja lihasten kipu rintakehässä, lihassärky, nivelsärky, raajakipu, niskakipu, luuston ja lihasten kipu, selkäkipu, luukipu, spinaalinen kipu, luuston ja lihasten jäykkyys

¹⁹ mukaan lukien voimattomuus, uupumus

²⁰ mukaan lukien turvotus, kasvojen turpoaminen, raajojen turpoaminen, raajojen turvotus, kasvojen turvotus, silmäkuoppaa ympäröivä turvotus, silmäluomien turvotus, yleistynyt turvotus, turpoaminen, paikallinen turvotus

²¹ mukaan lukien sydänsähkökäyrässä todettava pidentynyt QT-aika, pitkä QT -oireyhtymä

* lisäksi transaminaasipitoisuuksien suurenemista on ilmoitettu 3,7 %:lla (0,6 %:lla vaikeusastetta 3–4)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Pneumoniitti / interstitiaalinen keuhkosairaus

Pneumoniittia ja interstitiaalista keuhkosairautta esiintyi 12,2 %:lla ARROW-tutkimukseen mukaan otetuista 540 potilaasta, joilla oli ei-pienisoluihin keuhkosiöpy tai muita kiinteitä kasvaimia ja jotka saivat Gavreto-hoitoa (ks. kohta 4.4). Potilaiden pneumoniitin / interstitiaalisen keuhkosairauden ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 16,1 viikkoa.

Pneumoniittia / interstitiaalista keuhkosairautta raportoitiin vakavana haittavaikutuksena 5,7 %:lla potilaista. Tähän sisältyi asteen 3 tapahtumia (2,8 %), asteen 4 tapahtumia (0,6 %) ja yksi kuolemaan johtanut (asteen 5) tapahtuma (0,2 %).

Kliinisissä tutkimuksissa valtaosa potilaista, joilla oli asteen 1 tai asteen 2 pneumoniitti, pystyi jatkamaan hoitoa eikä pneumoniitti / interstitiaalinen keuhkosairaus uusiutunut hoidon keskeyttämisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Hoito keskeytettiin 8,9 %:lla potilaista, annosta pienennettiin 5,7 %:lla potilaista ja 2,2 %:lla potilaista hoito lopetettiin pysyvästi interstitiaalisen keuhkosairauden / pneumoniitin vuoksi. Haittavaikutuksen häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli 4,3 viikkoa.

Hypertensio

Hypertensiota (mukaan lukien kohonnutta verenpainetta) esiintyi 35,0 %:lla 540:stä potilaasta, joilla oli ei-pienisoluihin keuhkosiöpy tai muita kiinteitä kasvaimia, sisältäen 17,4 %:lla potilaista asteen ≤ 2 tapahtumia ja 17,6 %:lla potilaista asteen 3 tapahtumia. Asteen 4 tai asteen 5 tapahtumia ei raportoitu. Potilaiden hypertension ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,1 viikkoa.

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

Gavreto-hoito keskeytettiin 8,0 %:lla potilaista, annosta pienennettiin 4,8 %:lla potilaista ja yhden potilaan (0,2 %) hoito täytyi lopettaa pysyvästi. Hypertension häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli 4,0 viikkoa.

Transaminaasipitoisuuksien suureneminen

Suurentuneita ASAT-arvoja todettiin 49,1 %:lla 540 potilaasta, mukaan lukien 6,9 %:lla potilaista asteen 3 tai 4 tapahtumia. Suurentuneita ALAT-arvoja todettiin 37,0 %:lla potilaista, mukaan lukien 4,8 %:lla potilaista asteen 3 tai 4 tapahtumia. Suurentuneiden ASAT-arvojen ensimmäiseen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,1 viikkoa, ja suurentuneiden ALAT-arvojen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 3,5 viikkoa.

Vakavaksi haittavaikutukseksi luokiteltavia suurentuneita ASAT-arvoja raportoitiin 0,7 %:lla potilaista ja suurentuneita ALAT-arvoja raportoitiin 0,6 %:lla potilaista.

Hoito oli keskeytettävä 5,0 %:lla potilaista ASAT-arvojen suurentumisen vuoksi ja 3,9 %:lla potilaista ALAT-arvojen suurentumisen vuoksi, ja annosta oli pienennettävä ASAT-arvojen suurentumisen

vuoksi 2,0 %:lla potilaista ja ALAT-arvojen suurentumisen vuoksi 1,5 %:lla potilaista. Yhdelläkään potilaista hoitoa ei tarvinnut lopettaa pysyvästi. Suurentuneiden ASAT-arvojen korjautumiseen kuluneen ajan mediaani oli 6,0 viikkoa, ja suurentuneiden ALAT-arvojen korjautumiseen kuluneen ajan mediaani oli 5,1 viikkoa.

Verenvuototapahtumat

Verenvuototapahtumia ilmeni 20,6 %:lla 540 potilaasta, mukaan lukien asteen 3 tapahtumia 3,7 %:lla potilaista sekä asteen 4 tapahtuma yhdellä potilaalla (0,2 %) ja kuolemaan johtanut (asteen 5) tapahtuma yhdellä potilaalla (0,2 %).

Vakavaksi haittavaikutukseksi luokiteltavia verenvuotoja raportoitiin 3,9 %:lla potilaista.

Seitsemäntoista potilaan (3,1 %) hoito oli keskeytettävä. Annosta oli pienennettävä verenvuodon vuoksi 0,4 %:lla potilaista, ja hoito oli lopetettava pysyvästi verenvuodon vuoksi 0,2 %:lla potilaista.

QT-ajan piteneminen

QT-ajan pitenemistä esiintyi 5,2 %:lla 540 potilaasta, joilla oli ei-pienisoluihin keuhkosityöä tai muita kiinteitä kasvaimia. Kahdella potilaalla (0,4 %) tapahtuma arvioitiin vakavaksi. Valtaosa potilailla esiintyneistä tapahtumista ei ollut vaikea-asteisia, sillä 21 potilaalla (3,9 %) oli asteen 1 tapahtuma ja 5 potilaalla (0,9 %) oli asteen 2 tapahtuma. Kahdella potilaalla (0,4 %) oli sydänsähkökäyrässä todettu asteen 3 pidentynyt QT-aika, joka korjautui kummallakin potilaalla. Henkeä uhkaavaa tai kuolemaan johtanutta QT-ajan pitenemistä ei esiintynyt. Kolmella potilaalla (0,6 %) oli tapahtuma, joka ei ollut korjautunut tietojenkeruun katkaisuaikakohtana. Kahdesta potilaasta, joiden sydänsähkökäyrässä todettiin pidentynyt QT-aika, toisen annosta pienennettiin ja toisen hoito keskeytettiin. Pidentynyt QT-aika ei johtanut pralsetinibi-hoidon lopettamiseen pysyvästi.

Infektiot

Infektiot olivat yleisiä, ja niitä esiintyi 66,1 %:lla 540 potilaasta, kun hoitoajan mediaani oli 15,9 kuukautta. Yleisimmin (> 10 %) raportoituja olivat keuhkokuume (22,4 %) ja virtsatieinfektio (14,8 %). Valtaosa infektiosta oli lieviä (aste 1 tai 2) ja ne paranivat; vaikea-asteisia infektiota (aste ≥ 3) esiintyi 30,4 %:lla potilaista (kuolemaan johtaneita tapahtumia raportoitiin 4,1 %:lla).

Vakaviksi raportoituja infektiota esiintyi 18,5 %:lla potilaista. Yleisimpiä (> 2 %) vakavia infektiota olivat keuhkokuume (15,6 %) ja sen jälkeen virtsatieinfektio (3,7 %) ja sepsis (3,7 %). Valtaosalla potilaista, joilla oli sepsis, raportoitiin samanaikainen keuhkokuume tai virtsatieinfektio.

Hoito keskeytettiin infektiota vuoksi 12,8 %:lla potilaista (pääasiassa keuhkokuumeen [10,9 %] ja virtsatieinfektion [2,6 %] vuoksi). Annosta pienennettiin infektiota vuoksi 3,7 %:lla potilaista (pääasiassa keuhkokuumeen [3,5 %] vuoksi). Hoito piti lopettaa pysyvästi infektiota vuoksi 2,6 %:lla potilaista (pääasiassa keuhkokuumeen [2,6 %] vuoksi).

Iäkkäät

ARROW-tutkimuksessa (N = 540) 30,9 % potilaista oli 65-vuotiaita ja vanhempia. Useammalla ≥ 65 -vuotiaalla kuin nuoremmalla (< 65-vuotiaalla) potilaalla raportoitiin hoidon lopettamiseen pysyvästi johtaneita haittavaikutuksia (29,3 % vs. 18,8 %). Niistä yleisesti raportoiduista tapahtumista, joiden ilmaantuvuus oli iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) suurempi, hypertension osalta ero < 65-vuotiaisiin potilaisiin verrattuna oli suurin. Hypertensio on kuitenkin oletettavasti myös yleisempää iäkkäillä. Iäkkäimmillä potilailla raportoitiin nuorempiin potilaisiin verrattuna useammin asteen 3 tai vaikeampiasteisia haittavaikutuksia (89,8 % vs. 78,3 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Pralsetinibi on voimakas proteiinikinaasin estäjä, jonka vaikutus kohdistuu selektiivisesti onkogeeneihin RET-fuusioihin (KIF5B-RET ja CCDC6-RET). Ei-pienisoluisissa keuhkosyövässä RET-fuusioiden ovat yksi pääasiallisista onkogeeneista ajureista. Pralsetinibi estä kliinisesti oleellisia pitoisuuksina *in vitro* useita onkogeeneja RET-fuusioita voimakkaammin kuin kinaaseja, jotka eivät ole sen kohteita (esim. 81-kertainen selektiivisyys endoteelikasvutekijäreseptoriin 2 [VEGFR2]). Pralsetinibilla on antituumorijaktiivisuutta soluviljelmässä ja eläinten kasvainten implantaatiomalleissa, jotka edustavat monia kasvaintyyppisiä, joissa on onkogeeneja RET-fuusioita (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

Koko RET-fuusioposiitivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastava potilasjoukko

Ensisijainen tehoa koskeva potilasjoukko koostui 281 potilaasta, joilla oli RET-fuusioposiitivinen pitkälle edennyt ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja jotka saivat hoitoa aloitusannoksella 400 mg suun kautta kerran päivässä; 116 potilaista ei ollut saanut aiempaa hoitoa ja 141 oli saanut aiempaa platinaa sisältävää solunsalpaajahoidon. Viimeisestä tietojenkeruun katkaisupäivämäärästä (4. maaliskuuta 2022) alkaneen seuranta-ajan mediaani oli 24,1 kuukautta.

281 potilaan demografiset ominaisuudet olivat: 54,1 % naisia, 46,3 % valkoihoisia, 45,6 % aasialaisia, 3,6 % latinalaisamerikkalaisia, ja iän mediaani oli 60,0 vuotta (vaihteluväli: 26–87 vuotta), ja 37,4 % oli ≥ 65 -vuotiaita. Valtaosalla potilaista oli ECOG-toimintakykyluokka lähtötilanteessa 0 (29,5 %) tai 1 (68,0 %), metastasoitunut tauti (98,6 %), adenokarsinoma (96,8 %), ja valtaosa ei ollut koskaan tupakoinut (62,6 %) tai oli aiemmin tupakoinut (33,1 %). Potilaista 34,5 %:lla oli ollut etäpesäkkeitä aivoissa. Aiemmin platinaa sisältävää solunsalpaajahoidon saaneet potilaat (N = 141) olivat saaneet keskimäärin kahta (mediaani) aiempaa hoitoa (vaihteluväli 1–8). Platinaa sisältävän solunsalpaajahoidon lisäksi 40,4 % oli saanut PD-1:n/PD-L1:n estäjiä, 27,7 % oli saanut multikinaasin estäjiä ja 48,9 % potilaista oli saanut aiemmin sädehoitoa. 15,5 % potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä hoitoa (N = 116), oli saanut aiemmin sädehoitoa. RET-fuusiot oli todettu 75,8 %:lla potilaista massiivisella rinnakkaissekvensoinnilla (NGS; 36,7 %:lla kudoksenäytteistä, 15,7 %:lla plasmanäytteistä, 23,5 %:lla ei tiedossa), 15,3 %:lla fluoresenssi *in situ* -hybridisaatiolla, 6,0 %:lla ei tiedossa ja 2,8 %:lla muilla menetelmillä. Yleisimpiä RET-fuusiopartnereita olivat KIF5B (70,1 %) ja CCD6 (17,8 %).

Tehoa kuvaavien tulosten tiivistelmä on taulukossa 4. Ensimmäiseen vasteeseen kuluneen ajan mediaani oli 1,8 kuukautta koko potilasjoukolla (vaihteluväli: 0,9–20,5 kuukautta) samoin kuin aiemmin platinaa sisältävää solunsalpaajahoidon saaneilla (vaihteluväli: 1,3–11,4 kuukautta) ja aiemmin hoitamattomilla potilailla (vaihteluväli: 0,9–20,5 kuukautta).

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

Tehon päätetapahtuma	Yhteensä (N = 281)	Aiempi platinaa sisältävä solunsalpaajahoido (N = 141)	Aiempi platinaa sisältämätön systeeminen hoito (N = 24)	Aiemmin hoitamattomat (N = 116)
Kokonaisvasteluku^a (95 %:n luottamusväli)	65,8 % (60,0 %; 71,4 %)	59,6 % (51,0 %; 67,7 %)	70,8 % (48,9 %; 87,4 %)	72,4 % (63,3 %; 80,3 %)
Täydellinen vaste, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Osittainen vaste, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Vasteen kesto	N = 185	N = 84	N = 17	N = 84
Vasteen kesto, mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukautta	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; ei saavutettu)	13,4 (9,4; 23,1)
Potilaat, joilla vasteen kesto ≥ 6 kuukautta ^b , %	79,5 %	81,0 %	94,1 %	75,0 %

^a Sökkoutetun riippumattoman arvioijatahon (BICR) arvioima varmistettu kokonaisvasteluku

^b Laskettu niiden vasteen saaneiden osuuden perusteella, joilla havaittu vasteen kesto vähintään 6 kuukautta

Potilailla, joilla oli KIF5B- tai CCDC6-fuusiopartneri, ei havaittu kliinisesti oleellista eroa tehossa. Sökkoutetun riippumattoman arvioijatahon (BICR) arvioimat vasteluvut olivat: kokonaisvasteluku 197 potilaalla, joilla oli KIF5B-fuusiopartneri = 68,5 % (95 %:n luottamusväli: 61,5; 74,9), ja kokonaisvasteluku 50 potilaalla, joilla oli CCDC6-fuusiopartneri = 72,0 % (95 %:n luottamusväli: 57,5; 83,8).

Tehoa koskevassa potilasjoukossa keskitetysti arvioitu (RECIST v1.1 -kriteerien mukaan) keskushermostoa koskeva kokonaisvasteluku oli 53,3 % (95 %:n luottamusväli: 26,6; 78,7); 3 potilaalla (20,0 %) oli täydellinen vaste ja 5 potilaalla (33,3 %) oli osittainen vaste.

Läkkäät potilaat

ARROW-tutkimuksessa (N = 540) 30,9 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. Farmakokinetiikassa, turvallisuudessa tai tehossa ei yleisesti havaittu eroja nuorempiin potilaisiin verrattuna.

Pediatriset potilaat

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

Ehdollinen hyväksyntä

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Suosittelua annosta 400 mg kerran päivässä paastotilassa käytettäessä pralsetinibin vakaan tilan keskimääräinen $C_{\max}$ -arvo oli 2840 ng/ml ja vakaassa tilassa keskimääräinen käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC_{0-24h}) oli 40100 h•ng/ml. Toistuvan annon jälkeen keskimääräinen kumuloitumissuhde oli ~ 2-kertainen.

Imeytyminen

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

Ruoan vaikutus

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

Jakautuminen

Pralsetinibin keskimääräinen näennäinen vakaan tilan jakautumistilavuus on 255 l. Pralsetinibin proteiineihin sitoutuminen plasmassa on 97,1 % ja riippumaton pitoisuudesta. Veri-plasmasuhde on 0,6–0,7.

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

400 mg:n pralsetinibikerta-annoksen (suositeltu annos) jälkeen pralsetinibin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli 13,4 tuntia ja useiden 400 mg:n pralsetinibiannosten jälkeen 17,9 tuntia.

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

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

CYP:n substraateilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset

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

Kuljettajaproteiineilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset

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

Erityiset potilasryhmät

Pralsetinibin farmakokineetiikassa ei populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella havaittu kliinisesti oleellisia ikään (19–87 vuotta), sukupuoleen, etniseen taustaan (valkoihoinen, mustaihoinen tai aasialainen), painoon (34,9–128 kg), lievään maksan vajaatoimintaan tai lievään tai keskivaikeaan (Cockcroft-Gaultin menetelmällä arvioitu CL_{CR} 30–89 ml/min) munuaisten vajaatoimintaan perustuvia eroja. Näin ollen edellä mainittujen erityisten potilasryhmien annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan (CL_{CR} 15–29 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairauden ($CL_{CR} < 15$ ml/min) vaikutusta pralsetinibin farmakokineetiikkaan ei tunneta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Suurin pralsetinibialtistus suun kautta otetun 200 mg:n pralsetinibikerta-annoksen jälkeen oli keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (määritelty Child–Pugh-kriteereillä) sairastavilla tutkittavilla samankaltainen kuin tutkittavilla, joiden maksan toiminta oli normaali: C_{max} -arvon geometrinen keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) oli 98,6 % (59,7; 163) ja $AUC_{0-\infty}$ -arvon geometrinen keskiarvojen suhde oli 112 % (65,4; 193). Myös vaikeaa maksan vajaatoimintaa (määritelty Child–Pugh-kriteereillä) sairastavilla tutkittavilla $AUC_{0-\infty}$ -arvo oli samankaltainen kuin tutkittavilla, joiden maksan toiminta oli normaali (85,8 % [51,1; 144]). C_{max} -arvo oli vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla hieman pienempi kuin tutkittavilla, joiden maksan toiminta oli normaali, ja C_{max} -arvon geometrinen keskiarvojen suhde oli 67,9 % (35,3; 131). Sitoutumaton C_{max} -arvo ($C_{max, u}$) ja sitoutumaton $AUC_{0-\infty}$ -arvo ($AUC_{0-\infty, u}$) olivat lievästi suuremmat tutkittavilla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (määritelty Child–Pugh-kriteereillä), verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali ($C_{max, u}$ -arvon geometrinen keskiarvojen suhde oli 129 % (70,4; 236) ja $AUC_{0-\infty, u}$ -arvon geometrinen keskiarvojen suhde oli 163 % (98,7; 268)). C_{max} - tai $AUC_{0-\infty}$ -arvon ja Child–Pugh-kokonaispisteiden tai Child–Pugh-pisteiden komponenttien välillä ei ollut selkeää yhteyttä. Farmakokineettiset tulokset olivat samankaltaiset, kun maksan vajaatoimintaa sairastavat tutkittavat luokiteltiin NCI-ODWG-kriteerien mukaan.

Näin ollen maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei ole tarpeen muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistettuja annoksia koskevat toksisuustutkimukset

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

tutkimuksissa oli kummallakin lajilla 10 mg/kg/vrk, mikä vastaa altistusmarginaalia (AUC) 1 kertaa ihmisen altistukseen nähden.

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

Alkiotoksisuus/teratogeenisuus

Alkion ja sikiön kehitystä koskeneessa tutkimuksessa pralsetinibin anto rotille organogeneesin aikana oli teratogeenista ja alkiotoksista altistuksilla, jotka olivat pienemmät kuin ihmisen kliininen altistus (AUC) vakaassa tilassa käytettäessä 400 mg:n annoksia kerran päivässä. Noin 0,2-kertaisella altistuksella ihmisen altistukseen verrattuna havaittiin epämuodostumia, mukaan lukien viskeraalisia (pääasiassa munuaiset ja kohtu) ja luuston (nikamat, kylkiluut, kylkirusto ja nikaman keskiosan poikkeavuudet). 0,5-kertaisella altistuksella ihmisen altistukseen verrattuna todettiin alkiokuolemia implantaation jälkeen ja ne lisääntyivät 100 %:n ilmaantuvuuteen 1,5-kertaisella altistuksella ihmisen altistukseen nähden.

Lisääntymistoksisuus

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä selvittänyt tutkimus tehtiin hoitoa saaneilla urosroilla, jotka parittelivat hoitoa saaneiden naarasrottien kanssa. Pralsetinibi ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden paritteluun eikä kykyyn tulla tiineeksi. Implantaation jälkeisiä alkiokuolemia havaittiin alkion ja sikiön kehitystoksikologisten tutkimusten havaintojen mukaisesti niinkin pienillä annoksilla kuin 5 mg/kg (13 viikkoa kestäneistä toksikologisista rottakokeista saatujen toksikokineettisten tietojen perusteella noin 0,3 kertaa ihmisen altistus (AUC) kliinisellä annoksella 400 mg). Annostasolla 20 mg/kg (noin 2,5–3,6 kertaa ihmisen altistus) 82 %:lla naarasrotista pentueet olivat täysin resorboituneet ja 92 % alkioista oli kuollut implantaation jälkeen (varhainen resorptio). Erillisessä hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä koskevassa tutkimuksessa pralsetinibia saaneet urosrotat parittelivat hoitamattomien naarasrottien kanssa. Uroksille annettiin pralsetinibia annoksina 20 mg/kg (tässä tutkimuksessa kerättyjen toksikokineettisten tietojen perusteella noin 1,4-kertainen ihmisen altistukseen [AUC] nähden käytettäessä kliinistä annosta 400 mg). Tämä ei vaikuttanut alkioiden eloonjäämiseen kohdussa (poikueiden keskimääräiseen osuuteen implantaation jälkeisistä keskenmenoista ja keskimääräiseen elinkykyisten alkioiden lukumäärään ja osuuteen poikueissa. Tässä tutkimuksessa ei myöskään havaittu pralsetinibiin liittyviä vaikutuksia urosten lisääntymiskykyyn (parittelu-, hedelmällisyys- ja tiineysindekseihin).

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

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

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

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

Pralsetinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Hypromelloosi
Selluloosa, mikrokiteinen
Tärkkelys, esigelatinoitu
Natriumvetykarbonaatti
Sitruunahappo
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Briljanttisininen FCF (E133)
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)

Painoväri

Shellakka
Propyleeniglykoli (E1520)
Kaliumhydroksidi
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Suurtiheyspolyeteenipurkki (HDPE), jossa turvasuljin (polypropeenä) ja folioitu induktiosinettiiviste ja kuivausainepussi (silikageeliä).

Pakkauskoot: 60, 90 tai 120 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. marraskuuta 2021
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 15. syyskuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

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

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

Kuvaus	Määräaika
Pralsetinibin tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi tarkemmin aikuisille, jotka sairastavat RET-fuusiopositiivista pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää, myyntiluvan haltijan pitää toimittaa tulokset satunnaistetusta, avoimesta vaiheen 3 tutkimuksesta BLU-667-2303, jossa pralsetinibia verrataan RET-fuusiopositiivisen metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän tavanomaiseen ensilinjan hoitoon.	31. joulukuuta 2026

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gavreto 100 mg kovat kapselit
pralsetinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg pralsetinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia
120 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele purkissa olevaa kuivausainepussia

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

gavreto 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gavreto 100 mg kovat kapselit
pralsetinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg pralsetinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia
120 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele purkissa olevaa kuivausainepussia

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1555/001 60 kovaa kapselia

EU/1/21/1555/002 90 kovaa kapselia

EU/1/21/1555/003 120 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Gavreto 100 mg kovat kapselit pralsetinibi

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Gavreto on ja mihin sitä käytetään

Mitä Gavreto on

Gavreto on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on pralsetinibi.

Mihin Gavreto-valmistetta käytetään

Gavreto-valmistetta käytetään aikuisille edenneen tietyn tyyppisen keuhkosityövän eli ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon, kun syöpään liittyy tietynlaista uudelleenjärjestymistä RET-geenissä (rearranged during transfection -geenissä) ja kun aiemmin ei ole käytetty RET-geeniä estävää toista lääkettä.

Miten Gavreto vaikuttaa

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

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

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

Älä ota Gavreto-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Gavreto-valmistetta

- jos sinulla on aiemmin ollut muita keuhko- tai hengitysongelmia kuin keuhkosityöpä
- jos sinulla on ollut korkea verenpaine
- jos sinulla on ollut maksavaivoja
- jos sinulla on ollut verenvuoto-ongelmia
- jos sinulla on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut läheisessä kontaktissa henkilön kanssa, joka sairastaa tai on sairastanut tuberkuloosin. Lääkäri saattaa tehdä kokeita selvittääkseen, onko sinulla tuberkuloosi.

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

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

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Gavreto

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

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

Seuraavat lääkkeet voivat voimistaa Gavreto-valmisteen pitoisuutta veressä:

- tietyt AIDS:n/HIV:n hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri, sakinaviiri, kobisistaatti)
- tietyt infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet; tällaisia ovat mm. lääkkeet sieninfektioiden hoitoon (sienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli) ja lääkkeet tiettyntyyppisten bakteeri-infektioiden hoitoon (antibiootit, kuten klaritromysiini, erytromysiini)
- tietyt masennuksen hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. fluvoksamiini, nefatsodoni)
- tietyt korkean verenpaineen ja sydämen rytmihäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. verapamiili, diltiatseemi).

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää Gavreto-kapseleiden tehoa:

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

Gavreto voi muuttaa joidenkin muiden lääkkeiden vaikutusta, mukaan lukien:

- siklosporiini
- paklitakseli
- varfariini.

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

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen minkään lääkkeen ottamista.

Gavreto ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

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

Ehkäisy naisille:

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

Ehkäisy miehille:

Miesten, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä, mukaan lukien estemenetelmää, hoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa sinulle ja kumppanillesi sopivista ehkäisymenetelmistä.

Raskaus:

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

Lääkäri saattaa tarkistaa ennen hoidon aloittamista, oletko raskaana.

Imetys:

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

Hedelmällisyys:

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Gavreto sisältää natriumia

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

3. Miten Gavreto-valmistetta otetaan

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

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

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

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

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

Jos otat enemmän Gavreto-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Gavreto-kapseleita

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Vakavimmat haittavaikutukset

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

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

Muita haittavaikutuksia:

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

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

- keuhkoinfektio
- virtsarakon tulehdus
- verikokeissa todettava veren punasolujen väheneminen
- verikokeissa todettava tietyntyyppisten veren valkosolujen (esim. neutrofiilien, lymfosyyttien, ym.) väheneminen
- verihiutaleiden vähyys
- verikokeissa todettava veren kivennäisaineiden lisääntynyt tai vähentynyt määrä
- muuttunut makuu
- päänsärky
- kohonnut verenpaine
- verenvuoto
- keuhkotulehdus
- yskä
- hengenahdistus
- ummetus
- ripuli
- silmien, suun ja ihon kuivuus
- vatsakipu
- oksentelu
- ihon ja silmien keltaisuus
- ihottuma
- luu- tai lihaskipu

- voimattomuus
- turvotukset (esim. jalkaterissä, nilkoissa, kasvoissa, silmissä, nivelissä)
- kuume
- verikokeessa todettavat muutokset maksan tuottamien aineiden (aspartaattiaminotransferaasi, alaniiniaminotransferaasi, alkalinen fosfataasi, bilirubiini,) määrissä
- verikokeessa todettava munuaisten toiminnan arvioinnissa käytettävän tärkeän aineen (kreatiniini) suurentunut pitoisuus
- verikokeessa todettava lihasten toiminnan kannalta tärkeän entsyymien (kreatiinifosfokinaasi) suuri määrä veressä.

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

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

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- tuberkuloosi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Gavreto-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Gavreto sisältää

- Vaikuttava aine on pralsetinibi. Yksi kova kapseli sisältää 100 mg pralsetinibia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisällön aineet ovat hypromelloosi, mikrokiteinen selluloosa, esigelatinoitu tärkkelys, natriumvetykarbonaatti, sitruunahappo ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2 Gavreto sisältää natriumia)
 - kapselikuoren aineet ovat briljanttisininen FCF (E133), hypromelloosi ja titaanidioksidi (E171).
 - painoväri sisältää shellakkaa, propyleeniglykolia (E1520), kaliumhydroksidia ja titaanidioksidia (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

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

Muut tiedonlähteet

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