

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

GAVRETO 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg pralsetiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Svjetloplava, neprozirna tvrda kapsula veličine 0 (duljine 22 mm i širine 7 mm) s oznakom „BLU-667“ otisnutom bijelom tintom na tijelu kapsule i oznakom „100 mg“ otisnutom bijelom tintom na kapici kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gavreto je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na fuziju gena *RET* (engl. *rearranged during transfection*), a koji prethodno nisu primali RET inhibitor.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Za odabir bolesnika za liječenje uznapredovalog NSCLC-a pozitivnog na fuziju gena *RET* potrebno je provesti validirani test.

Doziranje

Preporučena doza je 400 mg pralsetiniba jedanput na dan natašte (vidjeti „Način primjene“). Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Ako nakon uzimanja doze pralsetiniba bolesnik povрати, ne smije uzeti dodatnu dozu, nego treba nastaviti s primjenom lijeka prema uobičajenom rasporedu.

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti dozu pralsetiniba, treba uzeti propuštenu dozu što je prije moguće istoga dana. Sljedećeg dana treba nastaviti s uobičajenim rasporedom primjene pralsetiniba jedanput na dan.

Prilagodbe doze u slučaju nuspojava

Radi zbrinjavanja nuspojava može se razmotriti privremeni prekid liječenja, uz smanjenje doze ili bez njega, ovisno o težini nuspojave i kliničkoj slici.

Bolesnicima se doza može smanjivati u koracima od po 100 mg do minimalne doze od 100 mg jedanput na dan. Liječenje lijekom Gavreto treba trajno prekinuti ako bolesnici ne mogu podnijeti peroralnu dozu od 100 mg jedanput na dan.

Preporuke za prilagodbe doze u slučaju nuspojava navedene su u Tablici 1.

Tablica 1: Preporuke za prilagodbe doze lijeka Gavreto u slučaju nuspojava

Nuspojava	Težina ^a	Prilagodba doze
Pneumonitis / intersticijska plućna bolest (IPB) (vidjeti dio 4.4).	1. ili 2. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Gavreto do povlačenja nuspojave. Liječenje nastaviti smanjenom dozom. Trajno prekinuti liječenje lijekom Gavreto u slučaju rekurentnog pneumonitisa/IPB-a.
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje u slučaju pneumonitisa/IPB-a.
Hipertenzija	3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Gavreto u slučaju hipertenzije 3. stupnja koja ne prolazi unatoč optimalnoj antihipertenzivnoj terapiji. Liječenje nastaviti smanjenom dozom kad se hipertenzija stavi pod kontrolu.
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje lijekom Gavreto.
Povišene vrijednosti transaminaza	3. ili 4. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Gavreto i pratiti razine aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) jedanput tjedno dok se nuspojava ne ublaži do 1. stupnja ili početne vrijednosti. Liječenje nastaviti smanjenom dozom. U slučaju ponovnog povišenja razina transaminaza 3. ili višeg stupnja trajno prekinuti liječenje lijekom Gavreto.
Događaji krvarenja	3. ili 4. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Gavreto dok se nuspojava ne ublaži do 1. stupnja. Liječenje nastaviti smanjenom dozom. Trajno prekinuti liječenje lijekom Gavreto u slučaju po život opasnih ili rekurentnih teških događaja krvarenja.

Nuspojava	Težina ^a	Prilagodba doze
Produljenje QT intervala	3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Gavreto ako je QTc interval > 500 ms dok se QTc interval ne vrati na vrijednost < 470 ms. Liječenje nastaviti istom dozom ako su utvrđeni i korigirani faktori rizika koji uzrokuju produljenje QT intervala. Liječenje nastaviti smanjenom dozom ako nisu utvrđeni ostali faktori rizika koji mogu uzrokovati produljenje QT intervala.
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje lijekom Gavreto ako bolesnik ima po život opasnu aritmiju.
Druge klinički značajne nuspojave (vidjeti dio 4.8)	3. ili 4. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Gavreto dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 2. stupnja. Liječenje nastaviti smanjenom dozom. Trajno prekinuti liječenje u slučaju rekurentnih nuspojava 4. stupnja.

^a Stupanj težine nuspojava određen na temelju verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE).

Prilagodba doze kod primjene s inhibitorima enzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) i/ili P-glikoproteina (P-gp)

Treba izbjegavati istodobnu primjenu pralsetiniba s bilo kojim od sljedećih lijekova (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5):

- inhibitorima P-gp-a koji su ujedno i snažni inhibitori CYP3A4
- snažnim inhibitorima CYP3A4
- umjerenim inhibitorima CYP3A4
- inhibitorima P-gp-a
- inhibitorima P-gp-a koji su ujedno i umjereni inhibitori CYP3A4

Ako se istodobna primjena s bilo kojim od gore navedenih inhibitora ne može izbjeći, trenutnu dozu pralsetiniba treba smanjiti u skladu s preporukama navedenima u Tablici 2. Nakon proteka 3 – 5 poluvremena eliminacije istodobno primijenjenog inhibitora od prestanka njegove primjene, potrebno je ponovno uvesti dozu pralsetiniba koju je bolesnik uzimao prije uvođenja inhibitora.

Tablica 2: Preporuke za prilagodbe doze lijeka Gavreto kod istodobne primjene s inhibitorima CYP3A4 i/ili P-gp-a

Trenutna doza lijeka Gavreto	Preporučena doza lijeka Gavreto	
	Inhibitori P-gp-a koji su ujedno i snažni inhibitori CYP3A4	• Snažni inhibitori CYP3A4 • Umjereni inhibitori CYP3A4 • Inhibitori P-gp-a • Inhibitori P-gp-a koji su ujedno i umjereni inhibitori CYP3A4
400 mg peroralno jedanput na dan	200 mg peroralno jedanput na dan	300 mg peroralno jedanput na dan
300 mg peroralno jedanput na dan	200 mg peroralno jedanput na dan	200 mg peroralno jedanput na dan
200 mg peroralno jedanput na dan	100 mg peroralno jedanput na dan	100 mg peroralno jedanput na dan

Prilagodba doze kod primjene s induktorima CYP3A4

Treba izbjegavati istodobnu primjenu pralsetiniba sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina [CL_{CR}] 30 – 89 ml/min, procijenjen Cockcroft-Gaultovom formulom). Pralsetinib se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CL_{CR} 15 - 29 ml/min) niti u onih u završnom stadiju bubrežne bolesti ($CL_{CR} < 15$ ml/min). Budući da je izlučivanje pralsetiniba putem bubrega zanemarivo, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, kao ni u onih u završnom stadiju bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (ukupni bilirubin $\leq$ od gornje granice normale [GGN] te aspartat aminotransferaza [AST] $>$ GGN ili ukupni bilirubin $> 1 - 1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a), umjerenim (ukupni bilirubin $> 1,5 - 3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost pralsetiniba u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina koji imaju uznapredovali NSCLC pozitivan na fuziju gena *RET* nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Gavreto je namijenjen za peroralnu primjenu. Bolesnici moraju tvrde kapsule progutati cijele, s čašom vode, i to na prazan želudac. Ne smiju jesti najmanje dva sata prije i najmanje sat vremena nakon uzimanja pralsetiniba (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pneumonitis/IPB

U bolesnika koji su primali pralsetinib u kliničkim ispitivanjima prijavljeni su teški, po život opasni ili smrtonosni slučajevi pneumonitisa/IPB-a (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s klinički simptomatskim pneumonitisom ili IPB-om nisu mogli sudjelovati u kliničkim ispitivanjima.

Bolesnike treba uputiti da odmah prijave liječniku pojavu novih ili pogoršanje postojećih dišnih simptoma.

Bolesnike u kojih dođe do razvoja akutnih ili pogoršanja postojećih dišnih simptoma koji ukazuju na pneumonitis/IPB (npr. dispneje, kašlja i vrućice) treba ocijeniti da bi se isključili drugi mogući uzroci. Ako se pneumonitis/IPB smatraju povezanim s pralsetinibom, potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka Gavreto, smanjiti dozu ili trajno prekinuti liječenje, ovisno o težini potvrđenog pneumonitisa/IPB-a (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija

U bolesnika liječenih pralsetinibom u kliničkim ispitivanjima opažena je hipertenzija (vidjeti dio 4.8). Hipertenzija povezana s liječenjem najčešće se zbrinjavala antihipertenzivima.

Liječenje lijekom Gavreto ne smije se započeti u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom. Prije uvođenja lijeka Gavreto treba uspostaviti odgovarajuću kontrolu postojeće hipertenzije. Preporučuje se provjeriti krvni tlak nakon tjedan dana liječenja, a zatim ga kontrolirati najmanje jednom mjesečno i sukladno kliničkoj indikaciji. Po potrebi treba uvesti ili prilagoditi antihipertenzivnu terapiju. Ovisno o težini hipertenzije opažene tijekom liječenja lijekom Gavreto, potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka, smanjiti dozu ili trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Povišene vrijednosti transaminaza

U bolesnika koji su primali pralsetinib u kliničkim ispitivanjima prijavljeni su teški slučajevi povišenih razina transaminaza (vidjeti dio 4.8).

Razine ALT-a i AST-a treba kontrolirati prije početka liječenja lijekom Gavreto, svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja, a zatim jednom mjesečno i sukladno kliničkoj indikaciji. Ovisno o težini povišenja razina transaminaza opaženog tijekom liječenja lijekom Gavreto, potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka, smanjiti dozu ili trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Događaji krvarenja

Kod primjene lijeka Gavreto mogu nastupiti teški, pa čak i smrtonosni događaji krvarenja. U bolesnika kod kojih se javi po život opasno ili rekurentno teško krvarenje liječenje lijekom Gavreto treba trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Produljenje QT intervala

U bolesnika liječenih lijekom Gavreto u kliničkim ispitivanjima opaženo je produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.8). Stoga prije početka liječenja lijekom Gavreto bolesnici moraju imati QTc interval ≤ 470 ms i vrijednosti elektrolita u serumu unutar normalnog raspona. I prije i tijekom liječenja lijekom Gavreto potrebno je korigirati hipokalijemiju, hipomagnezijemiju i hipokalcijemiju. Elektrokardiogram (EKG) i vrijednosti elektrolita u serumu treba provjeriti na kraju prvog tjedna i prvog mjeseca liječenja lijekom Gavreto, a zatim periodički kontrolirati u skladu s kliničkom indikacijom, ovisno i o prisutnosti drugih faktora rizika (npr. interkurentnog proljeva, povraćanja, mučnine, istodobne primjene drugih lijekova).

Pralsetinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika sa srčanim aritmijama ili produljenjem QT intervala u anamnezi, kao i u bolesnika koji uzimaju snažne inhibitore CYP3A4 ili lijekove za koje je poznato da su povezani s produljenjem QT/QTc intervala.

Možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu lijeka, prilagoditi dozu ili trajno prekinuti liječenje lijekom Gavreto (vidjeti dio 4.2).

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih lijekom Gavreto prijavljena je tuberkuloza, većinom ekstrapulmonalna. Prije početka liječenja bolesnike treba procijeniti kako bi se utvrdilo imaju li aktivnu ili inaktivnu ("latentnu") tuberkulozu, u skladu s lokalnim preporukama. Prije početka liječenja lijekom Gavreto, u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom treba započeti liječenje standardnom antimikobakterijskom terapijom.

Interakcije s drugim lijekovima

Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Gavreto i inhibitora P-gp-a koji su ujedno i snažni inhibitori CYP3A4, inhibitora P-gp-a, snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A4 ili inhibitora P-gp-a koji su ujedno i umjereni inhibitori CYP3A4 jer ti lijekovi mogu povećati plazmatsku koncentraciju pralsetiniba (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Gavreto i snažnih ili umjerenih induktora CYP3A4 jer ti lijekovi mogu smanjiti plazmatsku koncentraciju pralsetiniba (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Plodnost i trudnoća

Muškarci koji imaju partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju, uključujući mehaničku metodu kontracepcije, tijekom liječenja lijekom Gavreto i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze tog lijeka (vidjeti dio 4.6).

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju Gavreto. Žene moraju koristiti visokoučinkovitu nehormonsku metodu kontracepcije tijekom liječenja pralsetinibom jer on može učiniti hormonske kontraceptive neučinkovitim. Ako se hormonska metoda kontracepcije ne može izbjeći, mora se koristiti u kombinaciji s prezervativom. Učinkovita kontracepcija mora se koristiti još najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze lijeka (vidjeti dio 4.6).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori CYP3A4 i/ili P-gp-a

Inhibitori P-gp-a: istodobna primjena pralsetiniba u jednokratnoj dozi od 200 mg i ciklosporina u jednokratnoj dozi od 600 mg (inhibitor P-gp-a i slab do umjeren inhibitor CYP3A4) u zdravih ispitanika povećala je AUC_{0-∞} pralsetiniba za 81%, a njegov C_{max} za 48% u odnosu na vrijednosti opažene kod primjene samo pralsetiniba u dozi od 200 mg.

Inhibitori P-gp-a koji su ujedno i snažni inhibitori CYP3A4: istodobna primjena pralsetiniba u dozi od 200 mg jedanput na dan i itraconazola u dozi od 200 mg jedanput na dan (inhibitor P-gp-a i snažan inhibitor CYP3A4) povećala je AUC_{0-∞} pralsetiniba za 251%, a njegov C_{max} za 84% u odnosu na vrijednosti opažene kod primjene samo pralsetiniba.

Istodobna primjena pralsetiniba s inhibitorima P-gp-a i/ili snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 može povećati plazmatske koncentracije pralsetiniba, što može povećati rizik od nuspojava pralsetiniba. Treba izbjegavati istodobnu primjenu pralsetiniba i (vidjeti dio 4.4):

- inhibitora P-gp-a koji su ujedno i snažni inhibitori CYP3A4 (uključujući, između ostalih, ketokonazol, itraconazol, kobicistat, klaritromicin, ritonavir ili sakvinavir)
- snažnih inhibitora CYP3A4 (uključujući, između ostalih, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol, ceritinib, idelalisib, nefazodon, nelfinavir ili sok od grejpa)
- umjerenih inhibitora CYP3A4 (uključujući, između ostalih, aprepitant, ciprofloksacin, konivaptan, krizotinib, flukonazol, fluvoksamin, imatinib, izavukonazol ili tofisopam)
- inhibitora P-gp-a (uključujući, između ostalih, ciklosporin, karvedilol ili kinidin)
- inhibitora P-gp-a koji su ujedno i umjereni inhibitori CYP3A4 (uključujući, između ostalih, dronedaron, diltiazem, eritromicin, verapamil)

Ako se istodobna primjena s bilo kojim od gore navedenih inhibitora ne može izbjeći, potrebno je smanjiti trenutnu dozu pralsetiniba (vidjeti dio 4.2).

Snažni induktori CYP3A4

Istodobna primjena pralsetiniba i snažnih induktora CYP3A4 može smanjiti plazmatske koncentracije pralsetiniba, što može smanjiti njegovu djelotvornost. Istodobna primjena pralsetiniba u jednokratnoj dozi od 400 mg i rifampicina u dozi od 600 mg jedanput na dan (snažan induktor CYP3A4) smanjila je AUC_{0-∞} pralsetiniba za 68%, a njegov C_{max} za 30%. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu pralsetiniba i snažnih induktora CYP3A4 (uključujući, između ostalih, karbamazepin, fenitoin, rifabutin, rifampicin i gospinu travu [*Hypericum perforatum*]) (vidjeti dio 4.4).

Osjetljivi supstrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp-a, BCRP-a, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 i MATE2-K s uskim terapijskim indeksom

Istodobna primjena pralsetiniba može promijeniti izloženost osjetljivim supstratima CYP enzima (CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C8) i prijenosnika (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 i MATE2-K). Treba izbjegavati primjenu lijekova koji su supstrati tih CYP enzima i prijenosnika s uskim terapijskim indeksom (uključujući, između ostalih, ciklosporin, paklitaksel i varfarin).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena i muškaraca

Žene reproduktivne dobi treba upozoriti da pralsetinib može naškoditi plodu (vidjeti dio 5.3).

U žena reproduktivne dobi treba provjeriti status trudnoće prije početka liječenja lijekom Gavreto.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu nehormonsku kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze lijeka Gavreto (vidjeti dio 4.4).

Muškarci koji imaju partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju, uključujući mehaničku metodu kontracepcije, tijekom liječenja lijekom Gavreto i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze tog lijeka.

Bolesnice treba uputiti da se odmah obrate liječniku ako zatrudne ili posumnjaju na trudnoću dok uzimaju Gavreto.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni pralsetiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

S obzirom na mehanizam djelovanja i nalaze iz ispitivanja na životinjama, pralsetinib može naškoditi plodu kad se primjenjuje trudnicama.

Gavreto se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje pralsetinibom.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se pralsetinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Gavreto i još tjedan dana nakon posljednje doze tog lijeka.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima pralsetiniba na plodnost.

Prema nekliničkim podacima o sigurnosti primjene, liječenje pralsetinibom može smanjiti plodnost (vidjeti dio 5.3). Muškarci i žene trebaju prije početka liječenja zatražiti savjet za učinkovito očuvanje plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Gavreto malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima potreban je oprez jer se u bolesnika koji uzimaju Gavreto može javiti umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su anemija (53,0%), povišene razine aspartat aminotransferaze (49,1%), neutropenija (46,7%), mišićno-koštana bol (44,4%), konstipacija (43,9%), umor (42,2%), povišene razine alanin aminotransferaze (37,0%), leukopenija (37,0%) i hipertenzija (35,0%).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su pneumonija (15,6%), pneumonitis (5,7%) i anemija (5,2%).

Najčešće teške nuspojave bile su anemija (22,4%), neutropenija (21,1%), hipertenzija (17,6%), pneumonija (15,4%) i limfopenija (17,4%).

Prema podacima iz kliničkih ispitivanja, pri višim razinama izloženosti opažena je povezanost između izloženosti lijeku i odgovora u smislu razvoja bilo koje nuspojave 3. ili 4. stupnja, pri čemu je vrijeme do nastupa nuspojave bilo kraće s povećanjem izloženosti pralsetinibu.

U 46,7% bolesnika liječenih lijekom Gavreto zabilježena su smanjenja doze zbog nuspojava. Nuspojave koje su najčešće dovele do smanjenja doze bile su neutropenija (15,6%), anemija (10,6%), limfopenija (7,2%), pneumonitis (5,7%), povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi (5,2%), hipertenzija (4,8%), leukopenija (4,6%) i umor (4,1%).

U 10,6% bolesnika liječenih lijekom Gavreto došlo je do trajnog prekida liječenja zbog nuspojava. Nuspojave koje su najčešće dovele do trajnog prekida liječenja lijekom Gavreto bile su pneumonija i pneumonitis (2,6% odnosno 2,2%).

Tablični prikaz nuspojava

Populaciju za ocjenu sigurnosti čini ukupno 540 bolesnika, uključujući 281 bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om i bolesnike s drugim solidnim tumorima (uključujući rak štitnjače pozitivan na fuziju gena *RET* i medularni rak štitnjače s mutacijom gena *RET*), koji su primali pralsetinib u početnoj dozi od 400 mg (vidjeti dio 5.1). Nisu opažene klinički značajne razlike u sigurnosnom profilu lijeka kod različitih indikacija.

U nastavku (Tablica 3) su navedene nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Gavreto u sklopu ispitivanja ARROW, prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost se definira kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema učestalosti i težini.

Tablica 3: Nuspojave prijavljene u svih bolesnika liječenih lijekom Gavreto u dozi od 400 mg u sklopu ispitivanja ARROW (N=540)

Klasifikacija organskih sustava / Nuspojave	Kategorija učestalosti	Svi stupnjevi %	3. - 4. stupanj %
Infekcije i infestacije			
pneumonija ¹	vrlo često	22,4	13,1
infekcija mokraćnih putova		14,8	4,4
tuberkuloza ²	manje često	0,7	0,4
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
anemija ³	vrlo često	53,0	22,4
neutropenija ⁴		46,7	21,1
leukopenija ⁵		37,0	8,9
limfopenija ⁶		26,9	17,4
trombocitopenija ⁷		19,6	4,8
Poremećaji metabolizma i prehrane			
hipokalcijemija	vrlo često	23,1	3,9
hiperfosfatemija		17,4	0,2
hipoalbuminemija		14,8	-
hipofosfatemija		13,0	6,7
hiponatrijemija		12,2	4,4
Poremećaji živčanog sustava			
glavobolja ⁸	vrlo često	18,0	0,6
poremećaj osjeta okusa ⁹		16,7	-
Krvožilni poremećaji			
hipertenzija ¹⁰	vrlo često	35,0	17,6
krvarenje ¹¹		20,6	3,9
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
kašalj ¹²	vrlo često	28,1	0,6
dispneja		20,4	2,0
pneumonitis ¹³		12,2	3,3
Poremećaji probavnog sustava			
konstipacija	vrlo često	43,9	0,6
proljev		33,1	3,1
mučnina		19,6	0,2
bol u abdomenu ¹⁴		17,8	1,5
suha usta		16,5	-
povraćanje		14,8	1,1
stomatitis ¹⁵	često	6,9	1,3
Poremećaji jetre i žuči			
povišene razine aspartat aminotransferaze*	vrlo često	49,1	6,9
povišene razine alanin aminotransferaze*		37,0	4,8
hiperbilirubinemija ¹⁶		14,4	1,7
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
osip ¹⁷	vrlo često	19,1	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
mišićno-koštana bol ¹⁸	vrlo često	44,4	2,6
povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi		16,7	7,6
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
umor ¹⁹	vrlo često	42,2	4,1
edem ²⁰		31,5	0,2
pireksija		27,8	1,5
Srčani poremećaji			
produljenje QT intervala ²¹	često	5,2	0,4

Klasifikacija organskih sustava / Nuspojave	Kategorija učestalosti	Svi stupnjevi %	3. - 4. stupanj %
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
povišene razine kreatinina u krvi	vrlo često	25,4	0,6
Pretrage			
povišene razine alkalne fosfataze u krvi	vrlo često	12,0	1,5

- ¹ uključuje pneumoniju, pneumoniju uzročnika *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirusnu pneumoniju, atipičnu pneumoniju, plućnu infekciju, bakterijsku pneumoniju, pneumoniju uzročnika *Haemophilus influenzae*, pneumoniju uzrokovanu gripom, streptokoknu pneumoniju, pneumoniju uzročnika *Moraxella catarrhalis*, stafilokoknu pneumoniju, pseudomonasnu pneumoniju, atipičnu mikobakterijsku pneumoniju, pneumoniju uzrokovanu vrstama roda *Legionella*
- ² u većini slučajeva prijavljena je ekstrapulmonalna tuberkuloza kao što je tuberkuloza limfnih čvorova, peritonealna tuberkuloza ili tuberkuloza bubrega
- ³ uključuje anemiju, snižene razine hematokrita, smanjen broj crvenih krvnih stanica, snižene razine hemoglobina, aplastičnu anemiju
- ⁴ uključuje smanjen broj neutrofila, neutropeniju
- ⁵ uključuje smanjen broj bijelih krvnih stanica, leukopeniju
- ⁶ uključuje limfopeniju, smanjen broj limfocita
- ⁷ uključuje trombocitopeniju, smanjen broj trombocita
- ⁸ uključuje glavobolju, tenzijsku glavobolju
- ⁹ uključuje ageuziju, disgeuziju
- ¹⁰ uključuje hipertenziju, povišen krvni tlak
- ¹¹ uključuje 39 preferiranih pojmova iz Standardiziranih MedDRA upita za krvarenje (izuzev laboratorijskih pojmova), isključujući pojmove povezane s invazivnom primjenom lijeka, pojmove povezane s rupturom, diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom, traumatskim krvarenjem te pojmove za krvarenje povezano s trudnoćom, porodom ili novorođenčecom
- ¹² uključuje kašalj, produktivni kašalj
- ¹³ uključuje pneumonitis, intersticijsku plućnu bolest
- ¹⁴ uključuje bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena
- ¹⁵ uključuje stomatitis, afte
- ¹⁶ uključuje povišene razine bilirubina u krvi, hiperbilirubinemiju, povišene razine konjugiranog bilirubina, povišene razine nekonjugiranog bilirubina u krvi
- ¹⁷ uključuje osip, makulo-papularni osip, akneiformni dermatitis, eritem, generalizirani osip, papularni osip, pustularni osip, makularni osip, eritemski osip
- ¹⁸ uključuje bol u mišićima i kostima prsnog koša, mialgiju, artralgiu, bol u ekstremitetima, bol u vratu, bol u mišićima i kostima, bol u leđima, bol u kostima, bol u kralježnici, ukočenost mišića i kosti
- ¹⁹ uključuje asteniju, umor
- ²⁰ uključuje edem, oticanje lica, periferno oticanje, periferni edem, edem lica, periorbitalni edem, edem vjeđa, generalizirani edem, oticanje, lokalizirani edem
- ²¹ uključuje produljenje QT intervala na elektrokardiogramu, sindrom dugog QT intervala
- * dodatno su prijavljene povišene razine transaminaza u 3,7% slučajeva (0,6% slučajeva 3. - 4. stupnja)

Opis odabranih nuspojava

Pneumonitis/IPB

Pneumonitis i IPB javili su se u 12,2% od 540 bolesnika s NSCLC-om ili drugim solidnim tumorima koji su u sklopu ispitivanja ARROW primali Gavreto (vidjeti dio 4.4). Među bolesnicima s pneumonitisom/IPB-om medijan vremena do nastupa nuspojave iznosio je 16,1 tjedan.

U 5,7% bolesnika prijavljeni su ozbiljni slučajevi pneumonitisa/IPB-a, uključujući događaje 3. stupnja (2,8%), događaje 4. stupnja (0,6%) i jedan događaj sa smrtnim ishodom (5. stupnja) (0,2%).

U kliničkim je ispitivanjima većina bolesnika s pneumonitisom 1. ili 2. stupnja mogla nastaviti liječenje bez ponovne pojave pneumonitisa/IPB-a nakon privremenog prekida primjene i smanjenja doze. U 8,9% bolesnika primjena lijeka privremeno je prekinuta, u 5,7% njih došlo je do smanjenja doze, dok je u 2,2% bolesnika liječenje trajno prekinuto zbog pneumonitisa/IPB-a. Medijan vremena do povlačenja nuspojave iznosio je 4,3 tjedna.

Hipertenzija

U 35,0% od 540 bolesnika s NSCLC-om ili drugim solidnim tumorima zabilježena je hipertenzija (uključujući povišen krvni tlak), pri čemu je 17,4% njih imalo događaje ≤ 2. stupnja, a 17,6% bolesnika događaje 3. stupnja. Nije prijavljen nijedan događaj 4. ni 5. stupnja. Među bolesnicima s hipertenzijom medijan vremena do nastupa nuspojave iznosio je 2,1 tjedan.

Ozbiljni slučajevi hipertenzije prijavljeni su u 1,3% svih bolesnika (svi su događaji bili 3. stupnja).

U 8,0% bolesnika primjena lijeka privremeno je prekinuta, u 4,8% njih došlo je do smanjenja doze, a u jednog se bolesnika (0,2%) liječenje moralo trajno prekinuti. Medijan vremena do povlačenja nuspojave iznosio je 4,0 tjedana.

Povišene razine transaminaza

U 49,1% od 540 bolesnika zabilježene su povišene razine AST-a, uključujući događaje 3. ili 4. stupnja u 6,9% bolesnika. U 37,0% bolesnika zabilježene su povišene razine ALT-a, uključujući događaje 3. ili 4. stupnja u 4,8% bolesnika. Medijan vremena do prvog nastupa nuspojave iznosio je 2,1 tjedan za povišene razine AST-a odnosno 3,5 tjedana za povišene razine ALT-a.

Ozbiljni slučajevi povišenih razina AST-a i ALT-a prijavljeni su u 0,7% odnosno 0,6% bolesnika.

Zbog povišenih razina AST-a liječenje je privremeno prekinuto u 5,0% bolesnika, a zbog povišenih razina ALT-a u 3,9% bolesnika, dok je svaka od tih nuspojava dovela do smanjenja doze u 2,0% odnosno 1,5% bolesnika. Nijednom bolesniku nije se moralo trajno prekinuti liječenje. Medijan vremena do povlačenja nuspojave iznosio je 6,0 tjedana za povišene razine AST-a odnosno 5,1 tjedan za povišene razine ALT-a.

Događaji krvarenja

U 20,6% od 540 bolesnika nastupili su događaji krvarenja, uključujući događaje 3. stupnja u 3,7% bolesnika i događaj 4. stupnja i 5. stupnja (događaj sa smrtnim ishodom) u po jednog bolesnika (0,2%).

Ozbiljni slučajevi krvarenja prijavljeni su u 3,9% bolesnika.

U 17 bolesnika (3,1%) liječenje se moralo privremeno prekinuti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti primjenu lijeka zbog krvarenja što se dogodilo u 0,4% odnosno 0,2% bolesnika.

Produljenje QT intervala

Produljenje QT intervala zabilježeno je u 5,2% od 540 bolesnika s NSCLC-om ili drugim solidnim tumorima. U 2 bolesnika (0,4%) događaj je ocijenjen ozbiljnim. U većine bolesnika javili su se događaji koji nisu bili ozbiljni – tj. događaji 1. stupnja u 21 bolesnika (3,9%) i događaji 2. stupnja u 5 bolesnika (0,9%). U dva bolesnika (0,4%) zabilježeno je produljenje QT intervala na elektrokardiogramu 3. stupnja, koje se u oba slučaja povuklo. Nije opaženo po život opasno ni smrtonosno produljenje QT intervala. U tri bolesnika (0,6%) događaj se nije povukao do trenutka prestanka prikupljanja podataka. U oba bolesnika s produljenjem QT intervala na elektrokardiogramu bilo je potrebno smanjiti dozu ili privremeno prekinuti primjenu lijeka. Nijedan slučaj produljenja QT intervala nije doveo do trajnog prekida liječenja pralsetinibom.

Infekcije

Infekcije su bile česta nuspojava, zabilježena u 66,1% od 540 bolesnika tijekom medijana liječenja od 15,9 mjeseci. Najčešće prijavljeni (> 10%) bili su pneumonija i infekcija mokraćnih putova (22,4% odnosno 14,8%). Infekcije su u većini slučajeva bile blage (1. ili 2. stupnja) i povukle su se; teške

infekcije (≥ 3 . stupnja) zabilježene su u 30,4% bolesnika (smrtonosni događaji prijavljeni su u 4,1% bolesnika).

Infekcije koje su prijavljene kao ozbiljne javile su se u 18,5% bolesnika. Kod ozbiljnih infekcija najčešće prijavljeni ($> 2\%$) bili su pneumonija (15,6%), a zatim infekcija mokraćnih putova (3,7%) i sepsa (3,7%). Kod većine bolesnika sa sepsom istodobno je bila prijavljena i pneumonija ili infekcija mokraćnih putova.

U 12,8% bolesnika primjena lijeka privremeno je prekinuta zbog infekcije (prvenstveno zbog pneumonije [10,9%] i infekcija mokraćnih putova [2,6%]). U 3,7% bolesnika došlo je do smanjenja doze zbog infekcije (prvenstveno zbog pneumonije [3,5%]). U 2,6% bolesnika liječenje se moralo trajno prekinuti zbog infekcija (prvenstveno zbog pneumonije [2,6%]).

Starije osobe

U ispitivanju ARROW (N=540) 30,9% bolesnika imalo je 65 ili više godina. U usporedbi s mlađim bolesnicima (< 65 godina), više je bolesnika u dobi od ≥ 65 godina prijavilo nuspojave koje su dovele do trajnog prekida liječenja (29,3% naspram 18,8%). Među često prijavljenim nuspojavama čija je incidencija bila viša u starijih bolesnika (≥ 65 godina) razlika u odnosu na bolesnike mlađe od 65 godina bila je najveća kod hipertenzije. Međutim, za hipertenziju se i očekuje da se češće javlja u starijoj populaciji. Stariji bolesnici prijavili su više nuspojava 3. ili višeg stupnja nego mlađi bolesnici (89,8% naspram 78,3%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

U kliničkim ispitivanjima pralsetiniba nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja. Maksimalna doza pralsetiniba koja se ispitivala u kliničkim ispitivanjima iznosila je 600 mg peroralno jedanput na dan. Nuspojave zabilježene kod primjene te doze odgovarale su sigurnosnom profilu opaženom kod primjene doze od 400 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.8).

Liječenje

Nema poznatog protulijeka za predoziranje lijekom Gavreto. U slučaju sumnje na predoziranje treba privremeno prekinuti primjenu lijeka Gavreto i uvesti potpuno liječenje. S obzirom na velik volumen distribucije pralsetiniba i opsežno vezivanje za proteine, nije vjerojatno da će dijaliza u značajnoj mjeri ukloniti pralsetinib iz tijela.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori proteinskih kinaza, ATK oznaka: L01EX23.

Mehanizam djelovanja

Pralsetinib je snažan inhibitor proteinskih kinaza koji selektivno i ciljano djeluje na onkogene fuzijske RET kinaze (KIF5B-RET i CCDC6-RET). Fuzijske RET kinaze jedan su od glavnih pokretača

onkogeneze kod NSCLC-a. *In vitro* je pralsetinib pri klinički značajnim koncentracijama inhibirao nekoliko onkogenih fuzijskih RET kinaza snažnije nego kinaze koje nisu bile ciljni elementi (npr. pokazao je 81 put veću selektivnost nego za VEGFR2). Pralsetinib je pokazao protutumorsku aktivnost u staničnim kulturama i životinjskim tumorskim implantacijskim modelima koji predstavljaju više različitih vrsta tumora pozitivnih na onkogene fuzije gena *RET* (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Potencijal pralsetiniba da produlji QT interval ocjenjivao se u 34 bolesnika sa solidnim tumorima pozitivnim na fuziju gena *RET*, koji su primali dozu od 400 mg jedanput na dan u formalnom podispitivanju učinaka na EKG.

U bolesnika koji su primali pralsetinib u sklopu kliničkog ispitivanja ARROW prijavljeno je produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.8). Stoga će bolesnicima liječenima pralsetinibom možda trebati privremeno prekinuti primjenu lijeka ili prilagoditi dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Gavreto u bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena *RET* ispitala se u multicentričnom, nerandomiziranom, otvorenom, multikohortnom kliničkom ispitivanju faze I/II pod nazivom ARROW (BLU-667-1101). U sklopu tog ispitivanja u zasebne su kohorte bili uključeni bolesnici s uznapredovalim NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena *RET* kojima je bolest uznapredovala uz kemoterapiju utemeljenu na platini i oni kojima je bolest uznapredovala uz neku drugu prethodnu terapiju osim terapije utemeljene na platini ili koji prethodno nisu primali sistemsko liječenje. U trenutku dobivanja odobrenja ispitivanje je i dalje bilo u tijeku.

Svi bolesnici s NSCLC-om morali su imati mjerljivu lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest prema verziji 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluable Criteria in Solid Tumours*, RECIST) i fuziju gena *RET* utvrđenu lokalnim testiranjem (sekvenciranjem nove generacije, fluorescentnom *in situ* hibridizacijom [FISH] ili nekom drugom metodom). U ispitivanje su bili uključeni i bolesnici s asimptomatskim metastazama u središnjem živčanom sustavu (SŽS), uključujući one koji su unutar 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje primali steroide u stabilnoj dozi ili dozi koja se smanjivala. Prema planu ispitivanja, u ispitivanje se nisu mogli uključiti bolesnici kojima je primarni pokretač onkogeneze bila neka druga poznata genska promjena osim fuzija gena *RET*, kao ni bolesnici koji su imali sindrom produljenog QT intervala ili *Torsades de pointes* u osobnoj anamnezi odnosno sindrom produljenog QT intervala u obiteljskoj anamnezi te bolesnici s klinički simptomatskim pneumonitisom i oni koji su prethodno ili trenutno imali bilo koje klinički značajno medicinsko stanje koje bi moglo ugroziti njihovu sigurnost.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su trajanje odgovora, preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS).

Cjelokupna populacija bolesnika s NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena *RET*

Populaciju za ocjenu djelotvornosti činio je 281 bolesnik s uznapredovalim NSCLC-om pozitivnim na fuziju gena *RET* koji su primali početnu dozu od 400 mg peroralno jedanput na dan, uključujući 116 prethodno neliječenih bolesnika i 141 bolesnika prethodno liječenih kemoterapijom utemeljenom na platini. Medijan praćenja do posljednjeg datuma prestanka prikupljanja podataka (4. ožujka 2022.) iznosio je 24,1 mjesec.

Demografske značajke tog 281 bolesnika bile su sljedeće: 54,1% bolesnika činile su žene, 46,3% bolesnika bili su bijelci, njih 45,6% Azijci, 3,6% Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci, a medijan dobi iznosio je 60,0 godina (raspon: 26 - 87), pri čemu je 37,4% bolesnika imalo ≥ 65 godina. Većina je bolesnika na početku ispitivanja imala funkcionalni status mjeran prema kriterijima Istočne kooperativne onkološke skupine (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 0 (29,5%) ili 1 (68,0%) i metastatsku bolest (98,6%), bili su nepušači (62,6%) ili bivši pušači (33,1%) i imali su adenokarcinom (96,8%). U 34,5% bolesnika zabilježene su moždane metastaze u anamnezi. Bolesnici prethodno liječeni kemoterapijom utemeljenom na platini (N=141) primili su medijan od 2 prethodne linije liječenja (raspon: 1 – 8). Uz kemoterapiju utemeljenu na platini 40,4% bolesnika primalo je inhibitore PD-1/PD-L1, njih 27,7% primalo je inhibitore više kinaza (engl. *multikinase inhibitors*, MKI), a njih 48,9% radioterapiju. Među bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni sistemskom terapijom (N=116) njih 15,5% prethodno je primilo radioterapiju. U 75,8% bolesnika utvrđene su fuzije gena *RET* sekvenciranjem nove generacije (uzorak tkiva: 36,7%; uzorak plazme: 15,7%; nepoznato: 23,5%), u 15,3% njih metodom FISH, u 6,0% nepoznato, a u 2,8% njih nekom drugom metodom. Najčešći fuzijski partneri gena *RET* bili su *KIF5B* (70,1%) i *CCDC6* (17,8%).

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 4. Medijan vremena do prvog odgovora iznosio je 1,8 mjeseci za cjelokupnu populaciju (raspon: 0,9 – 20,5 mjeseci) kao i za bolesnike koji su prethodno primali kemoterapiju utemeljenu na platini (raspon: 1,3 – 11,4 mjeseca) i one koji prethodno nisu bili liječeni (raspon: 0,9 – 20,5 mjeseci).

Tablica 4: Rezultati za djelotvornost kod uznapredovalog NSCLC-a pozitivnim na fuziju gena *RET* (ARROW) (populacija za ocjenu djelotvornosti)

Parametar djelotvornosti	Ukupno (N=281)	Prethodno liječeni kemoterapijom utemeljenom na platini (N=141)	Prethodno liječeni sistemskom terapijom koja nije sadržavala platinu (N=24)	Prethodno neliječeni (N=116)
Stopa ukupnog odgovora (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%)
Potpun odgovor, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Djelomičan odgovor, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Trajanje odgovora	N=185	N=84	N=17	N=84
Trajanje odgovora, medijan (95% CI) u mjesecima	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; ND)	13,4 (9,4; 23,1)
Bolesnici s odgovorom tijekom ≥ 6 mjeseci ^b , %	79,5%	81,0%	94,1%	75,0%

ND=nije dosegnuto

^a Stopa potvrđenog ukupnog odgovora prema ocjeni BICR-a

^b Izračunato na temelju udjela bolesnika kod kojih je opažen odgovor u trajanju od najmanje 6 mjeseci

Nije opažena klinički značajna razlika u djelotvornosti između bolesnika kod kojih je fuzijski partner gena *RET* bio *KIF5B* i onih kod kojih je fuzijski partner bio *CCDC6*. Stope odgovora prema ocjeni BICR-a iznosile su: ORR = 68,5% (95% CI: 61,5; 74,9) u 197 bolesnika s fuzijskim partnerom *KIF5B* te ORR = 72,0% (95% CI: 57,5; 83,8) u 50 bolesnika s fuzijskim partnerom *CCDC6*.

U populaciji za ocjenu djelotvornosti, ORR u središnjem živčanom sustavu (prema verziji 1.1 RECIST kriterija) je prema procjeni središnjeg povjerenstva iznosio 53,3% (95% CI: 26,6; 78,7); 3 bolesnika (20,0%) imali su potpuni odgovor, a 5 (33,3%) bolesnika djelomičan odgovor.

Starije osobe

U ispitivanju ARROW (N=540) 30,9% bolesnika imalo je 65 ili više godina. Sveukupno nisu opažene razlike u farmakokinetici, sigurnosti ni djelotvornosti lijeka u usporedbi s mlađim bolesnicima.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Gavreto u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje raka pluća (rak pluća malih stanica i nemalih stanica) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U bolesnika se C_{max} i AUC pralsetiniba nisu dosljedno povećavali u rasponu doza od 60 mg do 600 mg jedanput na dan ($0,15 - 1,5 \times$ preporučena doza); u zdravih je dobrovoljaca farmakokinetika bila linearna u rasponu doza od 200 mg do 400 mg. Plazmatske koncentracije pralsetiniba dosegnule su stanje dinamičke ravnoteže za 3 – 5 dana.

Pri preporučenoj dozi od 400 mg jedanput na dan natašte srednja vrijednost C_{max} pralsetiniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 2840 ng/ml, dok je srednja vrijednost površine ispod krivulje koncentracije kroz vrijeme (AUC_{0-24h}) u stanju dinamičke ravnoteže iznosila 40 100 h•ng/ml. Srednja vrijednost omjera akumulacije bila je ~2 puta veća nakon primjene ponovljenih doza.

Apsorpcija

Medijan vremena do postizanja vršne koncentracije (T_{max}) kretao se u rasponu od 2,0 do 4,0 sata nakon jednokratne primjene doza pralsetiniba od 60 mg do 600 mg ($0,15 - 1,5 \times$ odobrena preporučena doza). Apsolutna bioraspoloživost pralsetiniba nije ustanovljena.

Učinak hrane

Nakon primjene jedne doze lijeka Gavreto od 200 mg uz obrok s visokim udjelom masti (približno 800 – 1000 kalorija, od kojih 50 – 60% čine kalorije iz masti), srednja vrijednost (90% CI) C_{max} pralsetiniba povećala se za 104% (65%, 153%), srednja vrijednost (90% CI) $AUC_{0-\infty}$ povećala se za 122% (96%, 152%), a medijan T_{max} produljio se s 4 sata na 8,5 sati u usporedbi s vrijednostima opaženima kod primjene natašte.

Distribucija

Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije pralsetiniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 255 l. Vezivanje pralsetiniba za proteine u plazmi iznosi 97,1% i neovisno je o koncentraciji lijeka. Omjer koncentracija lijeka u krvi i plazmi iznosi 0,6 – 0,7.

Biotransformacija

Pralsetinib se *in vitro* prvenstveno metabolizira putem CYP3A4 i UGT1A4, a u manjoj mjeri i putem CYP2D6 i CYP1A2.

Nakon peroralne primjene jedne doze od približno 310 mg radioaktivno označenog pralsetiniba u zdravih ispitanika metaboliti pralsetiniba nastali oksidacijom (M531, M453, M549b) i glukuronidacijom (M709) otkriveni su u malim količinama ili u tragovima (~5%).

Eliminacija

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije pralsetiniba iz plazme iznosila je 13,4 sata nakon primjene jedne doze pralsetiniba od 400 mg (preporučena doza) odnosno 17,9 sati nakon primjene višekratnih doza pralsetiniba od 400 mg.

Srednja vrijednost prividnog klirensa (CL/F) pralsetiniba nakon peroralne primjene u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 9,9 l/h.

Nakon peroralne primjene jedne doze radioaktivno označenog pralsetiniba u zdravih ispitanika 72,5% radioaktivne doze pronađeno je u fecesu (66% u neizmijenjenom obliku), a 6,1% u mokraći (4,8% u neizmijenjenom obliku).

In vitro ispitivanja sa supstratima CYP-a

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da je pri klinički značajnim koncentracijama pralsetinib vremenski ovisan inhibitor CYP3A4/5. Pralsetinib bi mogao inhibirati ili inducirati CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4/5 pri klinički značajnim koncentracijama.

In vitro ispitivanja s prijenosnicima lijekova

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da bi pralsetinib mogao inhibirati prijenosnike P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 i MATE2-K pri klinički značajnim koncentracijama. Ispitivanja *in vitro* također pokazuju da bi pralsetinib pri klinički značajnim koncentracijama mogao biti supstrat P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela, nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici pralsetiniba s obzirom na dob (19 – 87 godina), spol, rasu (bijelci, crnci ili Azijci), tjelesnu težinu (34,9 – 128 kg), blago oštećenje jetrene funkcije, ili blago do umjereno oštećenje bubrežne funkcije (CL_{CR} 30 – 89 ml/min, procijenjen Cockcroft-Gaultovom formulom). Stoga nije potrebno prilagođavati dozu u prethodno navedenim posebnim populacijama. Učinak teškog oštećenja bubrežne funkcije (CL_{CR} 15 – 29 ml/min) i završnog stadija bubrežne bolesti ($CL_{CR} < 15$ ml/min) na farmakokinetiku pralsetiniba nije poznat (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nakon peroralne primjene pralsetiniba u jednokratnoj dozi od 200 mg, vršna izloženost pralsetinibu u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (definirano prema Child-Pugh klasifikaciji) bila je slična onoj u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom, uz omjere geometrijskih srednjih vrijednosti (engl. *geometric mean ratios*, GMR) (90 % CI) od 98,6 % (59,7; 163) za C_{max} i 112 % (65,4; 193) za $AUC_{0-\infty}$. U ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (definirano prema Child-Pugh klasifikaciji), $AUC_{0-\infty}$ je bio sličan onome u ispitanika s normalnom funkcijom jetre (85,8 % [51,1; 144]). C_{max} je bio nešto niži u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, s C_{max} GMR od 67,9 % (35,3; 131). Vrijednosti C_{max} ($C_{max,u}$) i $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty,u}$) za nevezani lijek bile su nešto više u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (definirano prema Child-Pugh klasifikaciji) u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, s $C_{max,u}$ GMR od 129 % (70,4; 236) i $AUC_{0-\infty,u}$ GMR od 163 % (98,7; 268). Nije bilo jasne povezanosti između C_{max} ili $AUC_{0-\infty}$ i ukupnog Child-Pugh zbroja bodova ili komponenti Child-Pugh zbroja bodova. Slični farmakokinetički rezultati dobiveni su i kada su ispitanici s oštećenjem jetrene funkcije bili klasificirani prema kriterijima za ocjenu oštećenja jetrene funkcije Radne skupine za disfunkciju organa Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG).

Stoga nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza

U ispitivanjima na štakorima i makaki majmunima u trajanju do 13 tjedana primarni nalazi pri razinama izloženosti sličnima onima u stanju dinamičke ravnoteže (AUC) u ljudi koje se postižu primjenom doze od 400 mg jedanput na dan u bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om uključivali su displaziju epifizne ploče u štakora (2 x granična vrijednost) i hematološke učinke (1 x granična vrijednost) u obje vrste. Dodatni štetni nalazi pri višim razinama izloženosti uključuju degenerativne promjene u reproduktivnim organima mužjaka i ženki (2 x granična vrijednost), povišene razine fosfora u krvi praćene mineralizacijom mekih tkiva u štakora (≥ 2 x granična vrijednost) i krvarenje miokarda u štakora (4,4 x granična vrijednost). U štakora je nakon primjene jedne doze od 25 mg/kg (2 puta) opažen povišen krvni tlak. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) pralsetiniba u 13-tjednim ispitivanjima iznosila je 10 mg/kg na dan u obje vrste, pri čemu je granična vrijednost izloženosti (AUC) odgovarala 100% izloženosti u ljudi.

Što se tiče lokalne izloženosti i toksičnosti, ni u jednoj od tih dviju vrsta nije bilo dokaza gastrointestinalnih smetnji do doze od 10 mg/kg kojom se postiže NOAEL (0,9 x granična vrijednost za ljude). Pri višim su dozama u majmuna opažene ulceracije i krvarenje u probavnom sustavu.

Embriotoksičnost/teratogenost

U ispitivanju embriofetalnog razvoja primjena pralsetiniba u štakora tijekom razdoblja organogeneze bila je teratogena i embriotoksična pri razinama izloženosti nižima od kliničkih razina izloženosti (AUC) u stanju dinamičke ravnoteže u ljudi kod primjene doze od 400 mg jedanput na dan. Pri izloženosti koja je odgovarala približno 20% izloženosti u ljudi opažene su malformacije, uključujući malformacije visceralnog tkiva (prvenstveno bubrega i mokraćovoda) i kostura (anomalije kralježaka, rebra, kostalne hrskavice i središnjeg dijela kralježaka). Gubitak ploda nakon implantacije zabilježen je pri izloženosti koja je odgovarala 50% izloženosti u ljudi, uz porast incidencije na 100% pri izloženosti 1,5 puta većoj od izloženosti u ljudi.

Reproduktivna toksičnost

U posebnom ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja provedenom na mužjacima štakora koji su primali pralsetinib i koji su se parili sa ženka štakora koje su također primale pralsetinib nije opažen učinak na uspješnost parenja mužjaka i ženki, kao ni na sposobnost začeca. Međutim, u skladu s nalazima iz ispitivanja toksičnosti za embriofetalni razvoj, gubitak ploda nakon implantacije zabilježen je već pri dozama od 5 mg/kg (izloženost koja odgovara približno 30% izloženosti u ljudi (AUC) pri kliničkoj dozi od 400 mg na temelju toksikokinetičkih podataka iz 13-tjednog ispitivanja toksičnosti na štakorima). Pri razini doze od 20 mg/kg (izloženost približno 2,5 - 3,6 puta veća od izloženosti u ljudi) u 82% ženki štakora zabilježena je potpuna resorpcija plodova, uz stopu gubitka ploda nakon implantacije od 92% (rana resorpcija). U zasebnom ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u kojem su se mužjaci štakora koji su primali pralsetinib parili sa ženka štakora koje nisu primale pralsetinib, nije zabilježen utjecaj na intrauterino preživljavanje embrija (srednja vrijednost udjela gubitka ploda u leglu nakon implantacije te srednja vrijednost broja i udjela vijabilnih embrija u leglu) pri primjeni pralsetiniba u mužjaka pri dozi od 20 mg/kg (izloženost približno 1,4 puta veća od izloženosti u ljudi (AUC) pri kliničkoj dozi od 400 mg na temelju toksikokinetičkih podataka prikupljenih u ovom ispitivanju). Osim toga, u ovom ispitivanju nisu opaženi učinci na reproduktivnu sposobnost mužjaka (parenje, plodnost i pokazatelji trudnoće) povezani s pralsetinibom.

U 13-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza kod mužjaka štakora opaženi su mikroskopski dokazi degeneracije/atrofije tubula u testisu, praćene sekundarnim staničnim otpadom i smanjenim brojem spermija u lumenu epididimisa, koji su bili u korelaciji s manjim srednjim vrijednostima težine testisa i epididimisa te makroskopskim opažanjima mekih i malih testisa. U ženki štakora opažena je degeneracija žutog tijela u jajnicima. Kod oba su spola ti učinci opaženi pri dozama pralsetiniba od ≥ 10 mg/kg na dan, kojima se postiže izloženost koja odgovara približno 90% izloženosti u ljudi (na temelju AUC-a) kod primjene kliničke doze od 400 mg.

U 13-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na majmunima nisu zabilježeni nikakvi nalazi u reproduktivnim organima pri razinama doze do 10 mg/kg na dan (izloženost koja odgovara približno 100% izloženosti u ljudi kod primjene doze od 400 mg jedanput na dan).

Genotoksičnost i kancerogenost

Pralsetinib nije bio mutagen u *in vitro* testu reverzne mutacije bakterija (Amesov test), a pokazao se negativnim i u *in vitro* testu kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima i u *in vivo* mikronukleusnom testu na koštanoj srži štakora.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti pralsetiniba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
natrijev hidrogenkarbonat
citratna kiselina
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

boja *brilliant blue FCF* (E133)
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje

šelak
propilenglikol (E1520)
kalijev hidroksid
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca načinjena od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračem sigurnim za djecu (polipropilen), toplinski zavarenom zaštitnom folijom i vrećicom sa sredstvom za sušenje (silika gel).

Veličine pakiranja: 60, 90 ili 120 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. studenog 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Da bi se dodatno potvrdile djelotvornost i sigurnost pralsetiniba u liječenju odraslih bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om pozitivnim na fuzije gena <i>RET</i> , nositelj odobrenja treba dostaviti rezultate randomiziranog, otvorenog ispitivanja faze 3 (BLU-667-2303) u kojem se pralsetinib uspoređuje sa standardnom terapijom za prvu liniju liječenja metastatskog NSCLC-a pozitivnog na fuzije gena <i>RET</i> .	31. prosinca 2026.

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Gavreto 100 mg tvrde kapsule
pralsetinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg pralsetiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula
90 tvrdih kapsula
120 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje koje se nalazi u boci

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1555/001 60 tvrdih kapsula
EU/1/21/1555/002 90 tvrdih kapsula
EU/1/21/1555/003 120 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

gavreto 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Gavreto 100 mg tvrde kapsule
pralsetinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg pralsetiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula
90 tvrdih kapsula
120 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje koje se nalazi u boci

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Logotip društva Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1555/001 60 tvrdih kapsula

EU/1/21/1555/002 90 tvrdih kapsula

EU/1/21/1555/003 120 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Gavreto 100 mg tvrde kapsule pralsetinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Gavreto i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Gavreto
3. Kako uzimati Gavreto
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Gavreto
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Gavreto i za što se koristi

Što je Gavreto

Gavreto je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar pralsetinib.

Za što se Gavreto koristi

Gavreto se koristi za liječenje odraslih bolesnika s vrstom raka pluća koji se zove „rak pluća nemalih stanica“ (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), a koji je u uznapredovaloj fazi i kod kojeg je prisutno specifično preslagivanje u genu koji se zove „promijenjen tijekom transfekcije“ (engl. *rearranged during transfection*, *RET*), i to ako prethodno nisu primali neki drugi RET inhibitor.

Kako Gavreto djeluje

U bolesnika kojima se rak razvio kao posljedica promjena u genu *RET* te promjene dovode do proizvodnje abnormalnog proteina koji se zove fuzijski RET protein, a koji može dovesti do nekontroliranog rasta stanica i razvoja raka. Gavreto onemogućuje djelovanje fuzijskih RET proteina i može pridonijeti usporavanju ili zaustavljanju rasta raka pluća. Također može pomoći smanjiti veličinu raka.

Ako imate pitanja o tome kako Gavreto djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Gavreto

Nemojte uzimati Gavreto

- ako ste alergični na pralsetinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Gavreto:

- ako ste ikad imali nekih drugih plućnih ili dišnih tegoba osim raka pluća
- ako ste imali povišen krvni tlak
- ako ste imali jetrenih tegoba
- ako ste imali tegoba s krvarenjem
- ako ste ikad imali tuberkulozu ili bili u bliskom kontaktu s nekim tko ima ili je imao tuberkulozu. Liječnik Vas može uputiti na pretrage kako bi se utvrdilo imate li tuberkulozu

Gavreto može uzrokovati nuspojave o kojima morate odmah obavijestiti liječnika. One uključuju:

- **upalu pluća (pneumonitis).** Gavreto može uzrokovati teško, po život opasno ili smrtonosno oticanje (upalu) pluća tijekom liječenja. Znakovi mogu biti slični onima koje uzrokuje rak pluća. Odmah obavijestite liječnika ako primijetite pojavu novih ili pogoršanje postojećih znakova, uključujući otežano disanje, nedostatak zraka, produktivan ili suhi kašalj ili vrućicu.
- **visok krvni tlak (hipertenziju).** Gavreto može povećati učestalost visokog krvnog tlaka. Liječnik će Vam izmjeriti krvni tlak prije početka liječenja i nakon tjedan dana liječenja, a zatim će ga kontrolirati prema potrebi. Ako imate visok krvni tlak koji nije dobro kontroliran lijekovima za snižavanje krvnog tlaka, posavjetujte se s liječnikom jer važno je da stavite krvni tlak pod kontrolu prije početka liječenja lijekom Gavreto.
- **oštećenje jetre (povišene razine transaminaza).** Liječnik će Vam prije početka liječenja napraviti krvne pretrage, koje će ponavljati svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja, a zatim prema potrebi. Na taj će način provjeravati imate li jetrenih tegoba tijekom liječenja lijekom Gavreto. Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova: žutu boju kože ili bjeloočnica, bol na desnoj strani trbuha, tamnu mokraću, svrbež kože, manji osjećaj gladi nego inače, mučninu ili povraćanje, umor, veću sklonost krvarenju ili nastanku modrica nego inače.
- **tegohe s krvarenjem.** Tijekom liječenja lijekom Gavreto može se javiti ozbiljno krvarenje. Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koji od ovih simptoma: povraćanje krvi ili sadržaja koji nalikuje zrnima kave, iskašljavanje krvi ili krvnih ugrušaka, ružičastu ili smeđu mokraću, crvenu ili crnu (katranastu) stolicu, neuobičajeno krvarenje ili modrice na koži, obilnije menstrualno krvarenje nego inače, neuobičajeno krvarenje iz rodnice, često krvarenje iz nosa, omamljenost ili teško buđenje.
- **odstupanja u nalazima EKG-a.** Gavreto može uzrokovati odstupanja u nalazima EKG-a. EKG će se napraviti prije početka liječenja lijekom Gavreto i ponavljati tijekom liječenja. Obavijestite liječnika ako se osjećate ošamućeno ili imate osjećaj lupanja srca jer to mogu biti simptomi odstupanja u nalazima EKG-a.

Pripazite na te znakove dok uzimate Gavreto. Za više informacija pogledajte dio 4. Nuspojave.

Djeca i adolescenti

Gavreto se nije ispitivao u djece i adolescenata. Ovaj se lijek ne smije davati djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Gavreto

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Gavreto može utjecati na djelovanje drugih lijekova, baš kao što i neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Gavreto.

Prije uzimanja lijeka Gavreto obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

Sljedeći lijekovi mogu povećati koncentraciju lijeka Gavreto u krvi:

- određeni lijekovi koji se koriste za liječenje AIDS-a/HIV-a (npr. ritonavir, sakvinavir, kobicistat)
- određeni lijekovi koji se koriste za liječenje infekcija, a koji uključuju lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotici kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) i lijekove za liječenje određenih vrsta bakterijskih infekcija (antibiotici kao što su klaritromicin, eritromicin)
- određeni lijekovi koji se koriste za liječenje depresije (npr. fluvoksamin, nefazodon)
- određeni lijekovi koji se koriste za liječenje povišenog krvnog tlaka i nepravilnog srčanog ritma (npr. verapamil, diltiazem)

Sljedeći lijekovi mogu umanjiti djelotvornost lijeka Gavreto:

- lijekovi koji se koriste za sprječavanje napadaja (antiepileptici kao što su fenitoin ili karbamazepin)
- lijekovi koji se koriste za liječenje tuberkuloze (npr. rifampicin, rifabutin)
- gospina trava - biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije

Gavreto može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova, uključujući:

- ciklosporin
- paklitaksel
- varfarin

Ovdje navedeni lijekovi ne moraju biti jedini lijekovi koji bi mogli ući u interakciju s lijekom Gavreto.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Gavreto s hranom i pićem

Tijekom liječenja lijekom Gavreto ne biste trebali piti sok od grejpa ni jesti grejp i gorke naranče.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Kontracepcija u žena:

Trebate izbjegavati trudnoću dok uzimate ovaj lijek. Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije (primjerice, dvostruku mehaničku kontracepciju poput prezervativa i dijafragme) tijekom liječenja i još najmanje 2 tjedana po njegovu završetku. Gavreto može smanjiti učinkovitost hormonske kontracepcije (primjerice tableta za sprječavanje začeća); stoga se hormonski kontraceptivi ne mogu smatrati visokoučinkovitom kontracepcijom. Ako se hormonska kontracepcija ne može izbjeći, mora se koristiti u kombinaciji s prezervativom.

Kontracepcija u muškaraca:

Muškarci čije partnerice mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju, uključujući mehaničku metodu kontracepcije, tijekom liječenja i još tjedan dana po njegovu završetku.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o odgovarajućim metodama kontracepcije za Vas i Vašu partnericu.

Trudnoća:

Primjena ovog lijeka ne preporučuje se tijekom trudnoće, osim u slučajevima kad je to apsolutno neophodno. Izbjegavajte trudnoću dok uzimate ovaj lijek jer on može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućim rizicima uzimanja lijeka Gavreto u trudnoći.

Liječnik će možda provjeriti jeste li trudni prije nego što započnete liječenje ovim lijekom.

Dojenje:

Recite svom liječniku ako dojite ili planirate dojit. Nije poznato izlučuje li se Gavreto u majčino mlijeko. Ne smijete dojit tijekom liječenja ovim lijekom i još najmanje tjedan dana nakon uzimanja posljednje doze. Razgovarajte s liječnikom o najboljem načinu hranjenja djeteta tijekom tog razdoblja.

Plodnost:

Ovaj bi lijek mogao trajno utjecati na Vašu sposobnost začeća. Preporučuje se da razgovarate s liječnikom o pohrani sperme ili jajnih stanica prije uzimanja lijeka Gavreto.

Upravljanje vozilima i strojevima

Gavreto može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Gavreto može uzrokovati umor. Ako se to dogodi, ne smijete upravljati vozilima ni raditi s teškim strojevima sve dok se simptomi ne povuku. Pitajte liječnika smijete li upravljati vozilima i raditi sa strojevima.

Gavreto sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Gavreto

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 400 mg (4 kapsule), a uzima se kroz usta jedanput na dan.

U slučaju nuspojava liječnik će Vam možda promijeniti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili trajno prekinuti liječenje. Nemojte mijenjati dozu ni prestati uzimati Gavreto ako Vam to ne kaže liječnik.

Gavreto je namijenjen za primjenu kroz usta. Kapsule progutajte cijele, s čašom vode, i to na prazan želudac. Nemojte jesti najmanje dva sata prije i najmanje sat vremena nakon uzimanja lijeka Gavreto.

Ako povratite nakon uzimanja doze lijeka Gavreto, nemojte uzeti dodatnu dozu. Sljedeći dan uzmite uobičajenu dozu lijeka Gavreto.

Ako uzmete više lijeka Gavreto nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše kapsula, odmah se obratite svom liječniku. Možda će Vam trebati medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Gavreto

Ako propustite uzeti dozu lijeka Gavreto, uzmite je čim se sjetite istog dana. Sljedeći dan uzmite uobičajenu dozu lijeka Gavreto.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah obavijestite liječnika ako primijetite neku od sljedećih nuspojava (pogledajte i dio 2.)

- pojavu novih ili pogoršanje postojećih znakova koji uključuju otežano disanje, nedostatak zraka, produktivan ili suhi kašalj ili vrućicu
- visok krvni tlak
- žutu boju kože ili bjeloočnica, bol na desnoj strani trbuha, tamnu mokraću, svrbež kože, manji osjećaj gladi nego inače, mučninu ili povraćanje, umor, veću sklonost krvarenju ili nastanku modrica nego inače (mogući znakovi jetrenih tegoba)
- krvarenje praćeno simptomima poput iskašljavanja krvi

Ostale nuspojave:

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcija pluća
- infekcija mokraćnog mjehura
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica, vidljivo u nalazima krvnih pretraga
- smanjenje broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (npr. neutrofila, limfocita itd.), vidljivo u nalazima krvnih pretraga
- nizak broj trombocita
- povećane ili smanjene količine minerala u krvi, vidljive u nalazima krvnih pretraga
- izmijenjen osjet okusa
- glavobolja
- povišen krvni tlak
- krvarenje
- upala pluća
- kašalj
- nedostatak zraka
- zatvor
- proljev
- suhe oči, usta i koža
- bol u trbuhu (abdomenu)
- povraćanje
- žuta boja kože i očiju
- osip
- bol u kostima ili mišićima
- nedostatak energije
- oticanje (npr. stopala, gležnjeva, lica, očiju, zglobova)
- vrućica
- promjene u količini tvari koje proizvodi jetra (aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, alkalne fosfataze, bilirubina), vidljive u nalazima krvnih pretraga
- povišene razine važne tvari koja se koristi za ocjenu bubrežne funkcije (kreatinina), vidljive u nalazima krvnih pretraga
- povećane količine enzima važnog za mišićnu funkciju (kreatin fosfokinaze) u krvi, vidljive u nalazima krvnih pretraga

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- bolno oticanje i vrijedovi u ustima
- produljenje QT intervala na EKG-u

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- tuberkuloza

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Gavreto

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici boce i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nemojte uzeti lijek ako primijetite da je boca oštećena ili se vidi da je otvarana.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Gavreto sadrži

- Djelatna tvar je pralsetinib. Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg pralsetiniba.
- Drugi sastojci su:
 - Sadržaj kapsule: hipromeloza, mikrokristalična celuloza, prethodno geliran škrob, natrijev hidrogenkarbonat, citratna kiselina i magnezijev stearat (pogledajte odlomak „Gavreto sadrži natrij“ u dijelu 2.)
 - Ovojnica kapsule: boja brilliant blue FCF (E133), hipromeloza i titanijev dioksid (E171)
 - Tinta za označavanje: šelak, propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid i titanijev dioksid (E171)

Kako Gavreto izgleda i sadržaj pakiranja

Gavreto 100 mg tvrde kapsule su svjetloplave, neprozirne tvrde kapsule s oznakom „BLU-667“ otisnutom bijelom tintom na tijelu kapsule i oznakom „100 mg“ otisnutom bijelom tintom na kapici kapsule.

Gavreto dolazi u plastičnoj boci sa zatvaračem sigurnim za djecu, koja sadrži 60, 90 ili 120 tvrdih kapsula i vrećicu sa sredstvom za sušenje. Jedno pakiranje sadrži jednu bocu.

Vrećicu sa sredstvom za sušenje ostavite u boci. Sredstvo za sušenje je materijal koji upija vlagu, a dolazi u maloj vrećici i štiti kapsule od vlage. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>