

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GAVRETO 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

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

Devas

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

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

Izlaistas devas

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

Devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

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

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

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

1. tabula. Ieteicamā Gavreto devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

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

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

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

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

Jāizvairās no pralsetiniba lietošanas vienlaicīgi ar kādu no turpmāk norādītajiem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu):

- kombinētiem P-gp un spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem;
- spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem;
- vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem;
- P-gp inhibitoriem;
- kombinētiem P-gp un vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem.

Ja no lietošanas vienlaicīgi ar kādu no iepriekš minētajiem inhibitoriem nav iespējams izvairīties, jāsamazina lietotā pralsetiniba deva saskaņā ar 2. tabulā sniegtajiem ieteikumiem. Kad pēc vienlaicīgas inhibitora lietošanas pārtraukšanas ir pagājuši 3-5 inhibitora eliminācijas pusperiodi, jāatsāk pralsetiniba lietošana devā, kāda tika izmantota pirms inhibitora lietošanas.

2. tabula. Ieteicamā Gavreto devas pielāgošana, lietojot vienlaicīgi ar CYP3A4 un/vai ar P-gp inhibitoriem

Pašlaik lietotā Gavreto deva	Ieteicamā Gavreto deva	
	Kombinēti P-gp un spēcīgi CYP3A4 inhibitori	• Spēcīgi CYP3A4 inhibitori; • vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori; • P-gp inhibitori; • kombinēti P-gp un vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori
400 mg iekšķīgi vienu reizi dienā	200 mg iekšķīgi vienu reizi dienā	300 mg iekšķīgi vienu reizi dienā
300 mg iekšķīgi vienu reizi dienā	200 mg iekšķīgi vienu reizi dienā	200 mg iekšķīgi vienu reizi dienā
200 mg iekšķīgi vienu reizi dienā	100 mg iekšķīgi vienu reizi dienā	100 mg iekšķīgi vienu reizi dienā

Devas pielāgošana, lietojot vienlaicīgi ar CYP3A4 induktoriem

No pralsetiniba lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem ir jāizvairās (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (kopējais bilirubīns $\leq$ normas augšējo robežu [NAR] un aspartāta aminotransferāzes [ASAT] līmenis $>$ NAR vai kopējais bilirubīns $>$ 1-1,5 reizes virs NAR un jebkāds ASAT līmenis), vidēji smagiem (kopējais bilirubīns $>$ 1,5-3 reizes NAR un jebkāds ASAT līmenis) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $>$ 3 reizes NAR un jebkāds ASAT līmenis) devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

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

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pneimonīts/IPS

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

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

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

Hipertensija

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

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

Paaugstināts transamināžu līmenis

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

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

Asiņošanas gadījumi

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

QT intervāla pagarināšanās

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

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

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

Tuberkuloze

Pacientiem, kuri saņēmuši Gavreto, ir ziņots par tuberkulozi, galvenokārt ārpusplaušu formu. Pirms ārstēšanas ar Gavreto uzsākšanas, pacienti ir jānovērtē saskaņā ar vietējām rekomendācijām, vai pastāv aktīva un neaktīva (latentā) tuberkuloze. Pacientiem ar aktīvu vai latentu tuberkulozi, pirms ārstēšanas ar Gavreto jāuzsāk standarta antimikobakteriāla terapija.

Zāļu mijiedarbība

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

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

Fertilitāte un grūtniecība

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

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās Gavreto lietošanas laikā. Pacientēm ārstēšanas laikā ar pralsetinibu ir jālieto ļoti efektīva nehormonālā kontracepcijas metode, jo pralsetinibs hormonālos kontracepcijas līdzekļus var padarīt neefektīvus. Ja no hormonālo

kontracepcijas līdzekļu lietošanas nav iespējams izvairīties, jālieto prezervatīvs kombinācijā ar hormonālu līdzekli. Efektīva kontracepcija jālieto vismaz 2 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Nātrija saturs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CYP3A4 un/vai P-gp inhibitori

P-gp inhibitori: vienlaicīgi lietojot vienu 200 mg pralsetiniba devu kopā ar vienu 600 mg ciklosporīna devu (P-gp un vājš līdz vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors), salīdzinājumā ar 200 mg pralsetiniba devas lietošanu atsevišķi, veseliem indivīdiem pralsetiniba $AUC_{0-\infty}$ palielinājās par 81% un C_{max} paaugstinājās par 48%.

Kombinēti P-gp un spēcīgi CYP3A4 inhibitori: vienlaicīgi lietojot 200 mg pralsetinību vienu reizi dienā kopā ar 200 mg itraconazola vienu reizi dienā (P-gp inhibitors un spēcīgs CYP3A4), salīdzinājumā ar pralsetiniba lietošanu atsevišķi, pralsetiniba $AUC_{0-\infty}$ palielinājās par 251% un C_{max} paaugstinājās par 84%.

Lietojo pralsetinību vienlaicīgi ar P-gp un/vai spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, var paaugstināties pralsetiniba koncentrācija plazmā, kā rezultātā var palielināties pralsetiniba nevēlamo blakusparādību risks. Jāizvairās no pralsetiniba lietošanas vienlaicīgi ar kādu no turpmāk norādītajiem (skatīt 4.4 apakšpunktu):

- kombinētiem P-gp un spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (tai skaitā, bet ne tikai, ar ketokonazolu, itraconazolu, kobicistatu, klaritromicīnu, ritonavīru, vai sahinavīru);
- spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (tai skaitā, bet ne tikai, ar telitromicīnu, troleandomicīnu, vorikonazolu, ceritinību, idelalisību, nefazodonu, nelfinavīru, vai greipfrūtu sulu);
- vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (tai skaitā, bet ne tikai, ar aprepitantu, ciprofloksacīnu, konivaptānu, krizotinību, flukonazolu, fluvoksamīnu, imatinību, isavukonazolu, vai tofisopāmu);
- P-gp inhibitoriem (tai skaitā, bet ne tikai, ar ciklosporīnu, karvedilolu vai kvinidīnu);
- kombinētiem P-gp un vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (tai skaitā, bet ne tikai, ar dronedaronu, diltiazemu, eritromicīnu, verpamilu).

Ja no lietošanas vienlaicīgi ar kādu no iepriekš minētiem inhibitoriem nav iespējams izvairīties, jāsamazina lietotā pralsetiniba deva (4.2. apakšpunkts).

Spēcīgi CYP3A4 induktori

Lietojo pralsetinību vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, var pazemināties pralsetiniba koncentrācija plazmā, kā rezultātā var samazināties pralsetiniba efektivitāte. Vienlaicīgi lietojot vienu 400 mg pralsetiniba devu kopā ar 600 mg rifampīna vienu reizi dienā (spēcīgs CYP3A4 induktors), pralsetiniba $AUC_{0-\infty}$ samazinājās par 68% un C_{max} pazeminājās par 30%. Tādēļ ir jāizvairās no pralsetiniba lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (tai skaitā, bet ne tikai, ar karbamazepīnu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifampicīnu un divšķautņu asinszāli [*Hypericum perforatum*]) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija sievietēm un vīriešiem

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

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

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

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

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

Grūtniecība

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

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

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

Barošana ar krūti

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

Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt.

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

Fertilitāte

Klīnisko datu par pralsetiniba ietekmi uz fertilitāti nav.

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija anēmija (53,0%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (49,1%), neitropēnija (46,7%), skeleta un muskuļu sāpes (44,4%), aizcietējums (43,9%), nogurums (42,2%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (37,0%), leikopēnija (37,0%) un hipertensija (35,0%).

Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija pneimonija (15,6%), pneimonīts (5,7%) un anēmija (5,2%).

Visbiežākās smagās nevēlamās blakusparādības bija anēmija (22,4%), neitropēnija (21,1%), hipertensija (17,6%), pneimonija (15,4%) un limfopēnija (17,4%).

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

Nevēlamo blakusparādību dēļ devu samazināja 46,7% ar Gavreto ārstēto pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ samazināja devu, bija neitropēnija (15,6%), anēmija (10,6%), limfopēnija (7,2%), pneimonīts (5,7%), paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs (5,2%), hipertensija (4,8%), leikopēnija (4,6%) un nogurums (4,1%).

Nevēlamo blakusparādību dēļ zāļu lietošanu pilnīgi pārtrauca 10,6% ar Gavreto ārstēto pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ pilnīgi pārtrauca Gavreto lietošanu, bija pneimonija un pneimonīts (attiecīgi 2,6% un 2,2%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Drošuma vērtēšanas populācija ietver pavisam 540 pacientu, tai skaitā 281 pacientu ar progresējošu NSŠPV, kā arī pacientus ar citiem norobežotiem audzējiem (tai skaitā ar RET saplūšanas pozitīvu vairogdziedzeru vēzi un RET mutācijas pozitīvu medulāru vairogdziedzeru vēzi), kuri saņēma pralsetiniba sākotnējo devu 400 mg, skatīt 5.1. apakšpunktu. Klīniski nozīmīgas drošuma profila atšķirības dažādu indikāciju gadījumos nav novērotas.

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

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

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

3. tabula. Pētījumā ARROW ziņotās nevēlamās blakusparādības visiem ar 400 mg Gavreto ārstētajiem pacientiem (n=540)

Orgānu sistēmu klase / Nevēlamās blakusparādības	Biežuma kategorija	Visas pakāpes %	3.–4. pakāpe %
Infekcijas un infestācijas			
Pneimonija ¹	Ļoti bieži	22,4	13,1
Urīnceļu infekcija		14,8	4,4
Tuberkuloze ²	Retāk	0,7	0,4
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Anēmija ³	Ļoti bieži	53,0	22,4
Neitropēnija ⁴		46,7	21,1
Leikopēnija ⁵		37,0	8,9
Limfopēnija ⁶		26,9	17,4
Trombocitopēnija ⁷		19,6	4,8
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Hipokalcēmija	Ļoti bieži	23,1	3,9
Hiperfosfatēmija		17,4	0,2
Hipoalbuminēmija		14,8	–
Hipofosfatēmija		13,0	6,7
Hiponatriēmija		12,2	4,4
Nervu sistēmas traucējumi			
Galvassāpes ⁸	Ļoti bieži	18,0	0,6
Garšas sajūtas traucējumi ⁹		16,7	–
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Hipertensija ¹⁰	Ļoti bieži	35,0	17,6
Asināšana ¹¹		20,6	3,9
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Klepus ¹²	Ļoti bieži	28,1	0,6
Aizdusa		20,4	2,0
Pneimonīts ¹³		12,2	3,3
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Aizcietējums	Ļoti bieži	43,9	0,6
Caureja		33,1	3,1
Slikta dūša		19,6	0,2
Sāpes vēderā ¹⁴		17,8	1,5
Sausa mute		16,5	–
Vemšana		14,8	1,1
Stomatīts ¹⁵	Bieži	6,9	1,3
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			
Paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis*	Ļoti bieži	49,1	6,9
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis*		37,0	4,8
Hiperbilirubinēmija ¹⁶		14,4	1,7
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Izsitumi ¹⁷	Ļoti bieži	19,1	–
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Skeleta muskuļu sāpes ¹⁸	Ļoti bieži	44,4	2,6
Paaugstināta kreatīnfosfokināzes koncentrācija asinīs		16,7	7,6
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Nogurums ¹⁹	Ļoti bieži	42,2	4,1
Tūska ²⁰		31,5	0,2
Pireksija		27,8	1,5

Sirds funkcijas traucējumi			
QT intervāla pagarināšanās ²¹	Bieži	5,2	0,4
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Ļoti bieži	25,4	0,6
Izmeklējumi			
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Ļoti bieži	12,0	1,5

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

² vairumā gadījumu ziņots par ārpusplaušu tuberkulozi, piemēram, limfmezglu tuberkulozi, peritoneālo tuberkulozi vai nieru tuberkulozi.

³ ietver anēmiju, samazinātu hematokrītu, samazinātu eritrocītu skaitu, pazeminātu hemoglobīna līmeni, aplastisku anēmiju.

⁴ ietver neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos, neitropēniju.

⁵ ietver leukocītu skaita samazināšanos, leukopēniju.

⁶ ietver limfopēniju, samazinātu limfocītu skaitu.

⁷ ietver trombocitopēniju, samazinātu trombocītu skaitu.

⁸ ietver galvassāpes, saspringuma galvassāpes.

⁹ ietver ageiziju, disgeiziju.

¹⁰ ietver hipertensiju, paaugstinātu asinsspiedienu.

¹¹ ietver 39 vēlamos terminus no MedDRA klasifikācijas atlasītās grupas "Asiņošana" (izņemot laboratoriskus terminus), izņemot terminus, kas saistīti ar invazīvu zāļu ievadīšanu, terminus, kas saistīti ar plīsumiem, diseminētu intravazālu koagulāciju, terminus, kas saistīti ar traumatisku asiņošanu, un ar asiņošanu saistītus terminus, kas attiecas uz grūtniecību, dzemdībām vai jaundzimušajiem.

¹² ietver klepu, produktīvu klepu.

¹³ ietver pneimonītu, intersticiālu plaušu slimību.

¹⁴ ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā.

¹⁵ ietver stomatītu, aftozas čūlas.

¹⁶ ietver paaugstinātu bilirubīna līmeni asinīs, hiperbilirubinēmiju, paaugstinātu konjugētā bilirubīna līmeni, paaugstinātu nekonjugētā bilirubīna līmeni asinīs.

¹⁷ ietver izsitumus, makulopapulozus izsitumus, aknei līdzīgu dermatītu, eritēmu, ģeneralizētus izsitumus, papulozus izsitumus, pustulozus izsitumus, makulozus izsitumus, eritematozus izsitumus.

¹⁸ ietver skeleta muskuļu sāpes krūškurvī, muskuļu sāpes, locītavu sāpes, sāpes ekstremitātēs, kakla sāpes, skeleta muskuļu sāpes, muguras sāpes, kaulu sāpes, mugurkaula sāpes, skeleta muskuļu stīvumu.

¹⁹ ietver astēniju, nogurumu.

²⁰ ietver tūsku, sejas pietūkumu, perifēru pietūkumu, perifēru tūsku, sejas tūsku, periorbitālu tūsku, plakstiņu tūsku, ģeneralizētu tūsku, pietūkumu, lokālu tūsku.

²¹ ietver pagarinātu QT intervālu elektrokardiogrammā, pagarināta QT sindromu.

* papildus ziņots arī par transamināžu līmeņa paaugstināšanās 3,7% gadījumos (0,6% gadījumu 3.-4. pakāpe).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pneimonīts/IPS

Pneimonīts un IPS radās 12,2% no 540 pētījumā ARROW iekļautajiem pacientiem ar NSŠPV vai citiem norobežotiem audzējiem, kuri saņēma Gavreto (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem bija pneimonīts/IPS, laika mediāna līdz tā sākumam bija 16,1 nedēļas.

Par nopietnām nevēlamām blakusparādībām pneimonītu un intersticiālu plaušu slimību (IPS) ziņots 5,7% pacientu, tai skaitā 3. pakāpes traucējumi (2,8%), 4. pakāpes traucējumi (0,6%) un viens letāls (5. pakāpes) gadījums (0,2%).

Klīniskajos pētījumos lielākā daļa pacientu ar 1. vai 2. pakāpes pneimonītu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un devas samazināšanas spēja turpināt ārstēšanu bez pneimonīta/IPS recidīva. IPS/pneimonīta dēļ 8,9% pacientu uz laiku bija jāpārtrauc zāļu lietošana, 5,7% pacientu bija jāsamazina zāļu deva un 2,2% pacientu bija pilnīgi jāpārtrauc šo zāļu lietošana. Laika mediāna līdz izzušanai bija 4,3 nedēļas.

Hipertensija

Hipertensija (tai skaitā paaugstināts asinsspiediens) radās 35,0% no 540 pacientiem ar NSŠPV vai citiem norobežotajiem audzējiem, tai skaitā 17,4% pacientu ar ≤ 2. pakāpes gadījumiem un 17,6% pacientu ar 3. pakāpes gadījumiem. Par 4. vai 5. pakāpes gadījumiem nav ziņots. Pacienti ar hipertensiju laika mediāna līdz tās rašanās brīdim bija 2,1 nedēļa.

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

8,0% pacientu bija uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, 4,8% pacientu bija jāsamazina deva un vienam pacientam (0,2%) zāļu lietošana bija jāpārtrauc pilnīgi. Laika mediāna līdz blakusparādības izzušanai bija 4,0 nedēļa.

Paaugstināts transamināžu līmenis

ASAT līmenis paaugstinājās 49,1% no 540 pacientiem, tai skaitā 6,9% pacientu bija 3. vai 4. pakāpes traucējums. ALAT līmenis paaugstinājās 37,0% pacientu, tai skaitā 4,8% pacientu bija 3. vai 4. pakāpes traucējumi. Laika mediāna līdz pirmreizējam ASAT līmeņa paaugstinājumam bija 2,1 nedēļa un līdz ALAT līmeņa paaugstinājumam – 3,5 nedēļas.

Par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanos, ziņots attiecīgi 0,7% un 0,6% pacientu.

ASAT vai ALAT līmeņa paaugstināšanās dēļ, attiecīgi 5,0% un 3,9% pacientu bija uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana un attiecīgi 2,0% un 1,5% pacientu bija jāsamazina deva. Nevienam pacientam nebija pilnīgi jāpārtrauc šo zāļu lietošana. Laika mediāna līdz ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanās izzušanai bija attiecīgi 6,0 un 5,1 nedēļas.

Asiņošanas gadījumi

Asiņošanas gadījumi bija 20,6% no 540 pacientiem, tai skaitā 3,7% pacientu bija 3. pakāpes traucējumi, un pa vienam pacientam (0,2%) bija 4. pakāpes traucējumi vai gadījums ar letālu iznākumu (5. pakāpes).

Par nopietnām, ar asiņošanu saistītām, nevēlamām blakusparādībām ir ziņots 3,9% pacientu.

Septiņpadsmit pacientiem (3,1%) bija uz laiku jāpārtrauc šo zāļu lietošana. Asiņošanas dēļ bija jāsamazina deva vai pilnīgi jāpārtrauc šo zāļu lietošana attiecīgi 0,4% un 0,2% pacientu.

QT intervāla pagarināšanās

QT intervāla pagarināšanās radās 5,2% no 540 pacientiem ar NSŠPV vai citiem norobežotiem audzējiem. Diviem pacientiem (0,4%) notikums tika vērtēts kā nopietns. Lielākajai daļai pacientu traucējumi nebija smagi – t. i., 1. pakāpe 21 pacientam (3,9%) un 2. pakāpe 5 pacientiem (0,9%). Diviem pacientiem (0,4%) elektrokardiogrammā bija 3. pakāpei atbilstoša QT intervāla pagarināšanās, kas abos gadījumos izzuda. Dzīvībai bīstama vai letāla QT intervāla pagarināšanās netika konstatēta. Trim pacientiem (0,6%) bija traucējums, kurš datu apkopošanas laikā vēl nebija izzudis. Diviem pacientiem ar pagarinātu QT intervālu elektrokardiogrammā bija nepieciešama devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana. QT intervāla pagarināšanās dēļ pralsetiniba lietošana nevienā gadījumā nebija pilnīgi jāpārtrauc.

Infekcijas

Infekcijas bieži radās 66,1% no 540 pacientiem ar ārstēšanas ilguma mediānu 15,9 mēneši. Visbiežāk (>10%) ziņoja par pneimoniju un urīnceļu infekciju (attiecīgi 22,4% un 14,8%). Vairumā gadījumu

infekcijas bija vieglas (1. vai 2. pakāpe) un izzuda; smaga infekcija (≥ 3 . pakāpe) radās 30,4% pacientu (par letāliem gadījumiem ziņots 4,1% pacientu).

Par nopietnām infekcijām tika ziņots 18,5% pacientu. Visbiežāk ziņotā ($>2\%$) nopietnā infekcija bija pneimonija (15,6%), urīnceļu infekcija (3,7%) un sepse (3,7%). Lielākajai daļai pacientu ar sepsi vienlaikus tika ziņots par pneimoniju vai urīnceļu infekciju.

Zāļu lietošana infekcijas dēļ tika pārtraukta 12,8% pacientu (galvenokārt pneimonijas [10,9%] un urīnceļu infekcijas [2,6%] dēļ). Deva infekciju dēļ tika samazināta 3,7% pacientu (galvenokārt pneimonijas dēļ [3,5%]). Infekciju dēļ zāļu lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc 2,6% pacientu (galvenokārt pneimonijas dēļ [2,6%]).

Gados vecāki cilvēki

Pētījumā ARROW (N=540) 30,9% pacientu bija vecumā no 65 gadiem. Salīdzinot ar jaunākiem pacientiem (< 65 g.v.), pacienti ≥ 65 gadus vecumā vairāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām, kuru dēļ tika pilnīgi pārtraukta zāļu lietošana (29,3% salīdzinājumā ar 18,8%). No bieži ziņotajiem traucējumiem, kuri gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) sastopami biežāk, hipertensijai ir vislielākā atšķirība, salīdzinot ar pacientiem līdz 65 gadu vecumam. Taču sagaidāms, ka arī hipertensija gados vecāku cilvēku populācijā radīsies biežāk. Salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, gados vecāki pacienti par 3. vai augstākas pakāpes nevēlamām blakusparādībām ziņoja biežāk (89,8% salīdzinājumā ar 78,3%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

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

Ārstēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Pralsetinibs ir ļoti spēcīgs proteīnkināžu inhibitors, kas selektīvi ietekmē onkogēnisku RET saplūšanu (KIF5B-RET un CCDC6-RET). NSSPV gadījumā, RET saplūšana ir viens no galvenajiem

onkogenitātes faktoriem. *In vitro* pralsetinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibēja vairākas onkogēniskas RET saplūšanas spēcīgāk nekā kināzes, kas nav raksturīgas ar mērķtiecīgu iedarbību (piemēram, salīdzinājumā ar VEGFR-2 tā selektivitāte ir 81 reizi lielāka). Pralsetinibs uzrādīja pretaudzēju iedarbību šūnu kultūrās un dzīvnieku audzēju implantācijas modeļos, kas raksturo vairākus audzēju tipus ar onkogēniskām RET saplūšanām (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

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

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

Kopējā RET saplūšanas pozitīva NSŠPV populācija

Efektivitātes vērtēšanas populācijā bija iekļauts 281 pacients ar RET saplūšanas pozitīvu progresējošu NSŠPV, kuri bija ārstēti ar sākotnējo devu 400 mg iekšķīgi vienu reizi dienā, tai skaitā 116 iepriekš neārstēti pacienti, un 141 pacients, kuri iepriekš saņēma platīnu saturošu ķīmijterapiju. Datu apkopošanas noslēguma datumā (2022. gada 4. marts) novērošanas ilguma mediāna bija 24,1 mēnesis.

281 pacientu demogrāfiskais raksturojums bija šāds: 54,1% sievietes, 46,3% baltādainie, 45,6% aziāti, 3,6% spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes, vecuma mediāna bija 60,0 gadi (diapazons: 26–87 gadi), 37,4% pacientu bija ≥65 gadus veci. Pētījuma sākumā lielākajai daļai pacientu ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 (29,5%) vai 1 (68,0%), bija metastātiska slimība (98,6%), nekad nebija smēķējuši (62,6%) vai atmetuši smēķēšanu (33,1%), un bija adenokarcinoma (96,8%). 34,5% pacientu anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs. Pacientu, kuri iepriekš ārstēti ar platīnu saturošu ķīmijterapiju

(N = 141), iepriekš saņemto terapijas izvēļu skaita mediāna bija 2 (diapazons: 1–8). Papildus platīnu saturošai ķīmijterapijai 40,4% pacientu saņēma PD-1/PD-L1 inhibitorus, 27,7% pacientu saņēma vairāku kināžu inhibitorus (MKI), un 48,9% pacientu jau iepriekš bija saņēmuši staru terapiju. 15,5% pacientu, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju (N=116), iepriekš bija saņēmuši staru terapiju. RET saplūšana, izmantojot *NGS*, tika atklāta 75,8% pacientu (36,7% audu paraugos, 15,7% plazmas paraugos, 23,5% nezināmā veidā), 15,3% pacientu, izmantojot *FISH*, 6,0% nezināmā veidā un 2,8% pacientu, izmantojot citas metodes. Biežākie RET saplūšanas elementi bija KIF5B (70,1%) un CCD6 (17,8%).

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā. Laika mediāna līdz pirmajai atbildes reakcijai bija 1,8 mēneši kopējā populācijā (diapazons: 0,9-20,5 mēneši), kā arī iepriekš ar platīnu saturošu ķīmijterapiju ārstētiem pacientiem (diapazons: 1,3-11,4 mēneši) un iepriekš neārstētiem pacientiem (diapazons: 0,9-20,5 mēneši).

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

Efektivitātes rādītājs	Kopā (N =281)	Iepriekš ārstēti ar platīnu saturošu ķīmijterapiju (N=141)	Iepriekš ārstēti ar platīnu nesaturošu sistēmisku terapiju (N=24)	Iepriekš neārstēti pacienti (N=116)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR)^a (95% TI)	65,8% (60,0%; 71,4%)	59,6% (51,0%; 67,7%)	70,8% (48,9%; 87,4%)	72,4% (63,3%; 80,3%)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)	N=185	N=84	N=17	N=84
DOR, mediāna (95% TI) mēneši	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; NS)	13,4 (9,4; 23,1)
Pacienti, kuriem DOR ir ≥ 6 mēneši ^b , %	79,5%	81,0%	94,1%	75,0%

NS = nav sasniegts.

^a Apstiprināts, *BICR* novērtēts kopējās atbildes reakcijas rādītājs.

^b Aprēķināts, izmantojot tādu personu ar atbildes reakciju īpatsvāru, kurām novērotā atbildes reakcija saglabājas vismaz 6 mēnešus vai ilgāk.

Pacientiem ar KIF5B vai CCDC6 saplūšanas elementu nenovēroja klīniski nozīmīgas efektivitātes atšķirības. Atbildes reakcijas rādītāji pēc *BICR* vērtējuma bija: ORR= 68,5% (95% TI: 61,5; 74,9) 197 pacientiem ar KIF5B saplūšanas elementu un ORR= 72,0% (95% TI: 57,5; 83,8) 50 pacientiem ar CCDC6 saplūšanas elementu.

Efektivitātes populācijā CNS ORR pēc centralizēta novērtējuma (saskaņā ar RECIST v1.1.) bija 53,3% (95% TI: 26,6; 78,7); 3 pacientiem (20,0%) bija pilnīga atbildes reakcija un 5 pacientiem (33,3%) bija daļēja atbildes reakcija.

Gados vecāki cilvēki

Pētījumā ARROW (N = 540) 30,9% pacientu bija vecumā no 65 gadiem. Vispārējās farmakokinētikas, drošuma vai efektivitātes atšķirības salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem netika novērotas.

Pediatriskā populācija

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

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Lietojot ieteicamo devu 400 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā, pralsetiniba vidējā līdzsvara stāvokļa C_{max} bija 2840 ng/ml, un vidējais līdzsvara stāvokļa laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC_{0-24h}) bija 40 100 h•ng/ml. Pēc atkārtotas lietošanas vidējā uzkrāšanās attiecība bija ~2 reizes.

Uzsūkšanās

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

Uztura ietekme

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

Izkliede

Pralsetiniba līdzsvara stāvokļa vidējais šķietamais izklijes tilpums ir 255 l. Plazmā neatkarīgi no koncentrācijas, ar olbaltumvielām saistās 97,1% pralsetiniba. Attiecība starp koncentrāciju asinīs un plazmā ir 0,6-0,7.

Biotransformācija

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

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

Eliminācija

Pēc vienreizējas 400 mg (ieteicamās devas) pralsetiniba devas lietošanas pralsetiniba vidējais eliminācijas pusperiods no plazmas bija 13,4 stundas, bet pēc vairāku 400 mg pralsetiniba devu lietošanas – 17,9 stundas.

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

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

In vitro pētījumi ar CYP substrātiem

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

In vitro pētījumi ar zāļu transportsistēmām

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

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas FK modeli, klīniski nozīmīgas pralsetiniba farmakokinētikas atšķirības atkarībā no vecuma (19-87 gadi), dzimuma, rases (baltā, melnā vai aziātu), ķermeņa masas (34,9-128 kg), viegliem aknu darbības traucējumiem, vai viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{CR} 30-89 ml/min, aprēķinot pēc *Cockcroft-Gault* formulas) nenovēroja. Tādēļ iepriekš minētajās īpašās pacientu grupās devas pielāgošana nav nepieciešama. Smagu nieru darbības traucējumu (CL_{CR} 15-29 ml/min), nieru slimības terminālā stadijā ($CL_{CR} < 15$ ml/min) ietekme uz pralsetiniba farmakokinētiku nav zināma (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienreizējas perorālas 200 mg pralsetiniba devas lietošanas maksimālā pralsetiniba iedarbība pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) bija līdzīga kā pētāmajām personām ar normālu aknu darbību, ar ģeometrisku vidējo attiecību (*geometric mean ratio; GMR*) (90% TI) 98,6% (59,7; 163) C_{max} un 112% (65,4; 193) $AUC_{0-\infty}$. Pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) $AUC_{0-\infty}$ arī bija līdzīgs kā personām ar normālu aknu darbību (85,8% [51,1; 144]). Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem C_{max} bija nedaudz zemāka, salīdzinot ar personām ar normālu aknu darbību, ar C_{max} GMR 67,9 (35,3; 131). Nesaistītā C_{max} ($C_{max,u}$) un $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty,u}$) bija nedaudz augstāka pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (atbilstoši *Child-Pugh* kritērijiem), salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, proti, $C_{max,u}$ GMR 129% (70,4; 236) un $AUC_{0-\infty,u}$ GMR 163% (98,7; 268). Nebija skaidras saistības starp C_{max} vai $AUC_{0-\infty}$ un *Child-Pugh* kopējā vērtējuma vai *Child-Pugh* vērtējuma komponentēm. Līdzīgi FK rezultāti tika iegūti, klasificējot pacientus ar aknu darbības traucējumiem pēc NCI-ODWG kritērijiem.

Tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi

Līdz 13 nedēļām ilgos pētījumos ar žurkām un makaka sugas mērķaķiem galvenās atrades tādas iedarbības līmeņa gadījumā, kas līdzīgs cilvēkam līdzsvara stāvoklī konstatētajai iedarbībai (AUC) lietojot 400 mg vienu reizi dienā pacientiem ar progresējošu NSŠPV, bija fiziāla displāzija žurkām (atšķirība 2 reizes) un hematoloģiska ietekme (atšķirība 1 reizi) abām sugām. Citas nevēlamās atrades augstāka iedarbības līmeņa gadījumā ir vīrišķo un sievišķo reproduktīvo orgānu deģeneratīvas izmaiņas (atšķirība 2 reizes) un fosfora līmeņa paaugstināšanās asinīs ar atbilstošu mineralizāciju mīkstajos audos žurkām (atšķirība ≥ 2 reizes) un miokarda asiņošana žurkām (atšķirība 4,4 reizes). Žurkām pēc vienas 25 mg/kg (2 reizes) devas lietošanas novēroja paaugstinātu asinsspiedienu. Pralsetiniba koncentrācijai, kuras gadījumā nenovēroja nevēlamu iedarbību (*No-Observed-Adverse*

Effect-Level; NOAEL), atbilstošā deva 13 nedēļu pētījumos abām sugām bija 10 mg/kg dienā, kas atbilst iedarbības (AUC) atšķirībai 1 reizi, salīdzinot ar kopējo iedarbību cilvēkam.

Attiecībā uz lokālo iedarbību un toksicitāti nebija pierādījumu par kuņģa un zarnu trakta traucējumiem kādai no sugām, lietojot *NOAEL* atbilstošu devu 10 mg/kg (0,9 reizi atšķirība, salīdzinot ar cilvēkiem noteikto vērtību). Mērķaķiem, lietojot lielākas devas, novēroja čūlas un asiņošanu kuņģa-zarnu traktā.

Embriotoksicitāte/teratogenitāte

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

Reproduktīvā toksicitāte

Īpaši fertilitātes un agrīnās embrija attīstības pētījumā ar ārstētām žurku mātītēm sapārotiem ārstētiem žurku tēviņiem, pralsetinibs neietekmēja tēviņu vai mātīšu pārošanās spēju un grūsnības iestāšanās iespējamību. Taču, tāpat kā pētījumā par toksisku ietekmi uz embriju un augļa attīstību, lietojot pat tika mazu devu kā 5 mg/kg (pamatojoties uz toksikokinētikas datiem, kas iegūti 13 nedēļu ilgā toksicitātes pētījumā ar žurkām, atbilst aptuveni 0,3 reizes lielākai iedarbībai nekā cilvēkam (AUC), lietojot klīnisko 400 mg devu), tika konstatēta augļa zaudēšana pēc implantācijas. Lietojot devu 20 mg/kg (kas aptuveni 2,5–3,6 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam), 82% žurku mātīšu metieni pilnībā uzsūcās, bet 92% zaudēja augli pēc implantācijas (agrīna rezorbcija). Atsevišķā fertilitātes un agrīnās embrija attīstības pētījumā, kurā žurku tēviņi, kuriem lietots pralsetinibs, tika sapāroti ar neārstētām žurku mātītēm, pralsetiniba lietošana žurku tēviņiem 20 mg/kg devas līmenī (kas atbilstoši šajā pētījumā apkopotajiem toksikokinētikas datiem aptuveni 1,4 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam (AUC), lietojot 400 mg klīnisko devu) neietekmēja embriju intrauterīno dzīvildzi (pēc implantācijas zaudēto embriju vidējais īpatsvars metienā un vidējais dzīvotspējīgo embriju skaits un dzīvotspējīgo embriju īpatsvars metienā). Šajā pētījumā netika novērota arī ar pralsetinibu saistīta ietekme uz tēviņu reproduktīvajām funkcionālajām spējām (pārošanās, fertilitātes un grūsnības rādītājiem).

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

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

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

Kancerogenitātes pētījumi ar pralsetinibu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Hipromeloze
Mikrokristāliskā celuloze
Preželatinizēta ciete
Nātrija hidroģēnkarbonāts
Citronskābe
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Briljantzila FCF (E133)
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)

Apdrukāšanas tinte

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

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

Iepakojumi pa 60, 90 vai 120 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 18. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 15. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

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

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

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

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

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

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai papildus apstiprinātu pralsetiniba efektivitāti un drošumu, ārstējot pieaugušos pacientus ar RET saplūšanas pozitīvu progresējošu NSŠPV, RAĪ jāiesniedz randomizēta, atklāta, 3. fāzes pētījuma BLU-667-2303 rezultāti par pralsetiniba un standarta ārstēšanas salīdzinājumu RET saplūšanas pozitīva metastātiska NSŠPV pirmās izvēles terapijā.	2026. gada 31. decembris

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Gavreto 100 mg cietās kapsulas
pralsetinibum

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

Katra cietā kapsula satur 100 mg pralsetiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas
120 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt pudele esošo desikanta paciņu

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

gavreto 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Gavreto 100 mg cietās kapsulas
pralsetinibum

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

Katra cietā kapsula satur 100 mg pralsetiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas
120 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt pudele esošo desikanta paciņu

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. logotips

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Gavreto 100 mg cietās kapsulas pralsetinibum

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Gavreto un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Gavreto

Gavreto ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu pralsetinibu.

Kādam nolūkam Gavreto lieto

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

Kā Gavreto darbojas

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Gavreto lietošanas

Nelietojiet Gavreto šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Gavreto lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums anamnēzē ir citi plaušu darbības vai elpošanas traucējumi, izņemot plaušu vēzi;
- ja Jums ir bijis paaugstināts asinsspiediens;
- ja Jums ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir ar asiņošanu saistīti traucējumi;
- ja Jums ir bijusi tuberkuloze vai esat bijis ciešā kontaktā ar kādu kuram ir, vai ir bijusi tuberkuloze. Ārsts var veikt izmeklējumus, lai pārbaudītu vai Jums ir tuberkuloze.

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

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

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Gavreto

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

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

Turpmāk minētās zāles var paaugstināt Gavreto koncentrāciju asinīs:

- noteiktas zāles, ko lieto AIDS/HIV infekcijas ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs, sahinavīrs, kobicistats);
- noteiktas zāles, ko lieto infekciju ārstēšanai. Pie tām pieder zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (tādi pretsēnīšu līdzekļi kā ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols) un zāles noteikta veida bakteriālu infekciju ārstēšanai (tādas antibiotikas kā klaritromicīns, eritromicīns);
- noteiktas zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai (piemēram, fluvoksamīns, nefazodons);
- noteiktas zāles, ko lieto augsta asinsspiediena un neregulāra sirds ritma ārstēšanai (piemēram, verpamils, diltiazems).

Turpmāk minētās zāles var mazināt Gavreto efektivitāti:

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

Gavreto var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību, tai skaitā:

- ciklosporīna,
- paklitaksela,
- varfarīna.

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

Pirms zāļu lietošanas vienmēr konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Gavreto kopā ar uzturu un dzērienu

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

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

Kontracepcija sievietēm

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

Kontracepcija vīriešiem

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

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

Grūtniecība

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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Gavreto satur nātriju

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

3. Kā lietot Gavreto

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

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

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

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

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

Ja esat lietojis Gavreto vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Gavreto

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnākās blakusparādības

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

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

Citas blakusparādības

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

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

- plaušu infekcija;
- urīnpūšļa infekcija;
- samazināts sarkano asins šūnu skaits asins analīzēs;
- samazināts noteikta veida balto asins šūnu (piemēram, neitrofilo leukocītu, limfocītu u.c.) skaits asins analīzēs;
- mazs trombocītu skaits;
- paaugstināts vai pazemināts minerālvielu līmenis asins analīzēs;
- izmainīta garšas sajūta;
- galvassāpes;
- paaugstināts asinsspiediens;
- asiņošana;
- plaušu iekaisums;
- klepus;
- elpas trūkums;
- aizcietējums;
- caureja;
- acu, mutes un ādas sausums;
- sāpes vēderā;
- vemšana;
- ādas un acu dzelte;
- izsitumi;
- kaulu vai muskuļu sāpes;

- enerģijas trūkums;
- pietūkums (piemēram, pēdu, potīšu, sejas, acu, locītavu pietūkums);
- drudzis;
- izmainīts aknās sintezēto vielu (aspartāta aminotransferāzes, alanīna aminotransferāzes, sārmainās fosfatāzes, bilirubīna) daudzums asins analīzēs;
- paaugstināts nieru darbības novērtēšanai svarīgas vielas (kreatinīna) līmenis asins analīzēs;
- paaugstināts muskuļu darbībai svarīga enzīma (kreatīnfosfokināzes) līmenis asins analīzēs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

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

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- tuberkuloze.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Gavreto

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

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

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Gavreto satur

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

Gavreto ārējais izskats un iepakojums

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

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

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Citi informācijas avoti

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