

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

GAVRETO 100 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' pralsetinib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kapsula iebsa ta' lewn ċelesti, opaka, b'daq 0 (tul ta' 22 mm x wisa' ta' 7 mm) bi "BLU-667" stampata fuq il-parti prinċipali tal-qoxra tal-kapsula u "100 mg" fuq l-ghatu tal-qoxra tal-kapsula b'linka bajda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Gavreto huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) avanzat pożittiv għall-fużjoni *rearranged during transfection* (RET) li ma kinux ittrattati b'inibitur ta' RET fil-passat.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-ghoti ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

L-għażla tal-pazjenti għat-trattament ta' NSCLC avanzat pożittiv għall-fużjoni RET għandha tkun ibbażata fuq metodu ta' ttestjar validat.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 400 mg pralsetinib darba kuljum fuq stonku vojta (ara metodu ta' kif għandu jingħata). It-trattament għandu jtkompli sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli.

Jekk jsehh rimettar wara li tittiehed id-doża ta' pralsetinib, il-pazjent m'għandux jiehu doża addizzjonali iżda għandu jkompli bid-doża skedata li jmiss.

Doži maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' pralsetinib, il-pazjent għandu jipatti għad-doża maqbuża malajr kemm jista' jkun fl-istess ġurnata. L-iskeda regolari tad-doża ta' kuljum għal pralsetinib għandha titkompla l-ġurnata ta' wara.

Modifiki fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Tista' tiġi kkunsidrata interruzzjoni tat-trattament bi jew minghajr tnaqqis tad-doża biex jiġu mmanigġjati reazzjonijiet avversi abbażi tas-severità u l-preżentazzjoni klinika.

Il-pazjenti tista' titnaqqsilhom id-doża tagħhom bi tnaqqis ta' 100 mg sa doża minima ta' 100 mg darba kuljum. Gavreto għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li ma jistgħux jittolleraw 100 mg mill-ħalq darba kuljum.

Il-modifiki fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi huma indikati fit-Tabella 1.

Tabella 1. Modifiki fid-doża rakkomandati għal Gavreto għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni Avversa	Severità ^a	Modifika fid-Doża
Pulmonite/Marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD, <i>Interstitial lung disease</i>) (ara sezzjoni 4.4)	Grad 1 jew 2	Interrompi t-trattament b'Gavreto sakemm tgħaddi. Erga' ibda t-trattament b'doża mnaqqsa. Waqqaf Gavreto b'mod permanenti għal pulmonite rikorrenti/ILD.
	Grad 3 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti għal pulmonite/ILD.
Pressjoni għolja	Grad 3	Interrompi t-trattament b'Gavreto għal pressjoni għolja tal-Grad 3 li tippersisti minkejja l-aħjar terapija kontra l-pressjoni għolja. Erga' ibda t-trattament b'doża mnaqqsa meta l-pressjoni għolja tkun ikkontrollata.
	Grad 4	Waqqaf Gavreto b'mod permanenti.
Żidiet fit-transaminase	Grad 3 jew 4	Interrompi t-trattament b'Gavreto u mmonitorja aspartate aminotransferase (AST) u alanine aminotransferase (ALT) darba fil-gimgha sakemm titjieb għal Grad 1 jew għal-linja bażi. Erga' ibda t-trattament b'doża mnaqqsa. Jekk terġa' ssehh iż-żieda fit-transaminase ta' Grad 3 jew oghla, waqqaf it-trattament b'Gavreto b'mod permanenti.
Avvenimenti ta' emorraġija	Grad 3 jew 4	Interrompi t-trattament b'Gavreto sakemm jitjiebu għal Grad 1. Erga' ibda t-trattament b'doża mnaqqsa. Waqqaf Gavreto b'mod permanenti għal avvenimenti ta' emorraġija severi ta' periklu għall-ħajja jew rikorrenti.
Titwil tal-QT	Grad 3	Interrompi t-trattament b'Gavreto għal intervalli tal-QTc ta' >500 ms sakemm l-intervall tal-QTc jerġa' lura għal <470 ms. Erga' ibda bl-istess doża jekk il-fatturi ta' riskju li jikkawżaw titwil tal-QT ikunu identifikati u kkoreġuti. Erga' ibda t-trattament b'doża mnaqqsa jekk fatturi oħra ta' riskju li jikkawżaw titwil tal-QT ma jkunux identifikati.
	Grad 4	Waqqaf Gavreto b'mod permanenti jekk il-pazjent ikollu aritmija ta' periklu għall-ħajja.

Reazzjoni Avversa	Severità ^a	Modifika fid-Doża
Reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti ohrajn (ara sezzjoni 4.8)	Grad 3 jew 4	Interrompi t-trattament b'Gavreto sa titjib għal ≤Grad 2. Erga' ibda b'doża mnaqqsa. Waqqaf b'mod permanenti għal reazzjonijiet avversi rikorrenti tal-Grad 4.

^a Reazzjonijiet avversi kklassifikati skont il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI-CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) verżjoni 4.03

Modifika fid-doża għall-użu flimkien ma' inibituri taċ-ċitokromu P-450 (CYP)3A4 u/jew tal-glikoproteina P (P-gp, P-glycoprotein)

L-użu ta' pralsetinib flimkien ma' kwalunkwe wieħed minn dawn li ġejjin għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.5):

- Inibituri ta' P-gp ikkombinati ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4
- Inibituri qawwija ta' CYP3A4
- Inibituri moderati ta' CYP3A4
- Inibituri ta' P-gp
- Inibituri ta' P-gp ikkombinati ma' inibituri moderati ta' CYP3A4

Jekk l-ghoti flimkien ma' kwalunkwe wieħed mill-inibituri t'hawn fuq ma jistax jiġi evitat, id-doża attwali ta' pralsetinib għandha titnaqqas kif rakkomandat fit-Tabella 2. Wara li l-inibitur mogħti fl-istess hin ikun twaqqaf għal 3 sa 5 half-lives tal-eliminazzjoni tal-inibitur, għandha terġa' tinbeda d-doża ta' pralsetinib li kienet tittiehed qabel l-użu tal-inibitur.

Tabella 2. Modifiki fid-doża rakkomandati għal Gavreto għall-ghoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4 u/jew ta' P-gp

Doża attwali ta' Gavreto	Doża rakkomandata ta' Gavreto	
	Inibituri ta' P-gp ikkombinati ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4	• Inibituri qawwija ta' CYP3A4; • Inibituri moderati ta' CYP3A4; • Inibituri ta' P-gp; • Inibituri ta' P-gp ikkombinati ma' inibituri moderati ta' CYP3A4
400 mg mill-ħalq darba kuljum	200 mg mill-ħalq darba kuljum	300 mg mill-ħalq darba kuljum
300 mg mill-ħalq darba kuljum	200 mg mill-ħalq darba kuljum	200 mg mill-ħalq darba kuljum
200 mg mill-ħalq darba kuljum	100 mg mill-ħalq darba kuljum	100 mg mill-ħalq darba kuljum

Modifika fid-doża għall-użu flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4

L-użu ta' pralsetinib flimkien ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina [CL_{CR} , *creatinine clearance*] 30 sa 89 mL/min stmata permezz ta' Cockcroft-Gault). Pralsetinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (CL_{CR} 15 sa 29 mL/min) jew marda tal-kliwi fl-aħħar stadju ($CL_{CR} < 15$ mL/min). Peress li l-eliminazzjoni ta'

pralsetinib permezz tal-kliwi hija żgħira hafna, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi jew marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif (bilirubina totali $\leq$ limitu ta' fuq tan-normal [ULN, *upper limit of normal*] u aspartate aminotransferase [AST] $>$ ULN jew bilirubina totali > 1 sa 1.5 darbiet ULN u kwalunkwe AST), moderat (bilirubina totali > 1.5 sa 3 darbiet ULN u kwalunkwe AST) jew sever tal-fwied (bilirubina totali > 3 darbiet ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pralsetinib fil-pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn 18-il sena b'NSCLC avanzat pożittiv għall-fużjoni RET ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Gavreto huwa għal użu orali. Il-pazjenti għandhom jibilgħu l-kapsuli ibsin sħaħ ma' tazza ilma, fuq stonku vojta. Huma m'għandhomx jieklu għal mill-inqas sagħtejn qabel u mill-inqas siegħa wara li jieħdu pralsetinib (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pulmonite/ILD

Ġew irrappurtati każijiet severi, ta' periklu għall-hajja jew fatali ta' pulmonite/ILD f'pazjenti li rċevew pralsetinib fi provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti li jkollhom pulmonite jew ILD klinikament sintomatiċi kienu esklużi mill-provi kliniċi.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom immedjatament biex jirrappurtaw sintomi respiratorji godda jew li jmorru għall-aġar.

Il-pazjenti li jkollhom sintomi respiratorji akuti jew li jmorru għall-aġar, li jindikaw pulmonite/ILD (eż., qtugħ ta' nifs, sogħla, u deni) għandhom jiġu investigati biex jiġu esklużi kawżi potenzjali ohra. Jekk il-pulmonite/ILD tiġi kkunsidrata bħala relatata ma' pralsetinib, id-doża ta' Gavreto għandha tiġi interrotta, imwaqqsa jew imwaqqfa b'mod permanenti abbażi tas-severità tal-pulmonite/ILD ikkonfermata (ara sezzjoni 4.2).

Pressjoni għolja

Ġiet osservata pressjoni għolja f'pazjenti ttrattati bi pralsetinib fi provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni għolja relatata mat-trattament ġiet immaniġġjata bl-aktar mod komuni permezz ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja.

It-trattament b'Gavreto m'għandux jinbeda f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata. Pressjoni għolja eżistenti minn qabel għandha tiġi kkontrollata b'mod adegwat qabel ma jinbeda t-trattament b'Gavreto. Huwa rakkomandat il-monitoraġġ tal-pressjoni tad-demem wara ġimgħa, mill-inqas darba fix-xahar wara dan u kif indikat klinikament. It-terapija kontra l-pressjoni għolja għandha tinbeda jew

tiġi agġustata kif xieraq. Id-doża għandha tiġi interrotta, imnaqqsa jew imwaqqfa b'mod permanenti abbażi tas-severità tal-pressjoni għolja osservata waqt it-trattament b'Gavreto (ara sezzjoni 4.2).

Żidiet fit-transaminase

Ġew irrappurtati każijiet severi ta' żidiet fit-transaminase f'pazjenti li rċewew pralsetinib fi provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

L-ALT u L-AST għandhom jiġu mmonitorjati qabel ma jinbeda Gavreto, kull ġimagħtejn matul l-ewwel 3 xhur, u mbagħad darba fix-xahar wara dan u kif indikat klinikament. It-trattament b'Gavreto għandu jiġi interrott, imnaqqas jew imwaqqaf b'mod permanenti abbażi tas-severità taż-żieda fit-transaminase osservata waqt it-trattament b'Gavreto (ara sezzjoni 4.2).

Avvenimenti ta' emorraġija

Jistgħu jsehhu avvenimenti ta' emorraġija severi, inkluż fatali, b'Gavreto. Fil-pazjenti b'emorraġija severa ta' periklu għall-ħajja jew rikorrenti, Gavreto għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

Titwil tal-QT

Ġie osservat titwil tal-intervall tal-QT f'pazjenti li rċewew Gavreto fi provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, qabel ma jibdew it-trattament b'Gavreto, il-pazjenti għandu jkollhom intervall tal-QTc ta' ≤ 470 ms u l-elettroliti fis-serum fil-medda normali. Ipokalimija, ipomanjeżimija, u ipokalcimija għandhom jiġu kkoreġuti kemm qabel kif ukoll matul it-trattament b'Gavreto. L-elettrokardjogrammi (ECGs, *electrocardiograms*) u l-elettroliti fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati fi tmiem l-ewwel ġimgha u fi tmiem l-ewwel xahar tat-trattament b'Gavreto, imbagħad b'mod perjodiku, kif klinikament indikat, skont il-preżenza wkoll ta' fatturi oħra ta' riskju (eż. dijarea fl-istess waqt, rimettar, dardir, medikazzjonijiet fl-istess waqt).

Pralsetinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'passat mediku ta' aritmiji tal-qalb jew titwil tal-intervall tal-QT, kif ukoll f'pazjenti fuq inibituri qawwija ta' CYP3A4 jew fuq prodotti mediċinali magħrufa li huma assoċjati ma' titwil tal-QT/QTc.

Gavreto jista' jehtieg interruzzjoni, modifika fid-doża, jew waqfien (ara sezzjoni 4.2).

Tuberkulożi

Ġiet irrappurtata tuberkulożi, fil-biċċa l-kbira ekstrapulmonari, f'pazjenti li kienu qed jirċievu Gavreto. Qabel ma jinbeda t-trattament, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal tuberkulożi attiva u inattiva ("latenti"), skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali. Fil-pazjenti b'tuberkulożi attiva jew latenti, għandha tinbeda terapija standard kontra l-mikobatterji qabel ma jinbeda t-trattament b'Gavreto.

Interazzjonijiet tal-mediċina

L-ghoti ta' Gavreto flimkien ma' inibituri ta' P-gp ikkombinati ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, ma' inibituri ta' P-gp, ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 jew ma' inibituri ta' P-gp ikkombinati ma' inibituri moderati ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat minhabba li dawn jistgħu jżidu l-konċentrazzjoni ta' pralsetinib fil-plażma (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

L-ghoti ta' Gavreto flimkien ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat minhabba li dawn jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' pralsetinib fil-plażma (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.5).

Fertilità u tqala

Waqt it-trattament b'Gavreto u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża, il-pazjenti rġiel bi shab nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva, inkluż metodu ta' barriera (ara sezzjoni 4.6).

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu avżati biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jirċievu Gavreto. Huwa meħtieġ metodu ta' kontraċezzjoni mhux ormonali effettiv hafna għall-pazjenti nisa waqt it-trattament bi pralsetinib, peress li pralsetinib jista' jagħmel il-kontraċettivi ormonali ineffettivi. Jekk metodu ta' kontraċezzjoni ormonali ma jistax jiġi evitat, għandu jintuża kondom flimkien mal-metodu ormonali. Il-kontraċezzjoni effettiva għandha titkompla għal mill-inqas ġimagħtejn wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Inibituri ta' CYP3A4 u/jew ta' P-gp

Inibituri ta' P-gp: L-ghoti ta' doża waħda ta' 200 mg ta' pralsetinib flimkien ma' doża waħda ta' 600 mg ta' cyclosporine (inibitur ta' P-gp u inibitur dgħajjef għal moderat ta' CYP3A4) f'individwi f'saħħithom zied l-AUC_{0-∞} ta' pralsetinib b'81% u s-C_{max} bi 48%, meta mqabbel ma' doża ta' 200 mg ta' pralsetinib mogħti waħdu.

Inibituri ta' P-gp ikkombinati ma' inibituri qawwi ta' CYP3A4: L-ghoti ta' 200 mg pralsetinib darba kuljum flimkien ma' itraconazole 200 mg darba kuljum (inibitur ta' P-gp u inibitur qawwi ta' CYP3A4) zied l-AUC_{0-∞} ta' pralsetinib b'251% u s-C_{max} b'84%, meta mqabbel ma' pralsetinib mogħti waħdu.

L-ghoti ta' pralsetinib flimkien ma' inibituri ta' P-gp u/jew inibituri qawwi jew moderati ta' CYP3A4 jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' pralsetinib fil-plażma, u dan jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi ta' pralsetinib. L-ghoti ta' pralsetinib flimkien ma' dawn li ġejjin għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4):

- inibituri ta' P-gp ikkombinati ma' inibituri qawwi ta' CYP3A4 (inklużi, iżda mhux limitati għal, ketoconazole, itraconazole, cobicistat, clarithromycin, ritonavir, jew saquinavir)
- inibituri qawwi ta' CYP3A4 (inklużi, iżda mhux limitati għal, telithromycin, troleandomycin, voriconazole, ceritinib, idelalisib, nefazodone, nelfinavir, jew meraq tal-grapefruit)
- inibituri moderati ta' CYP3A4 (inklużi, iżda mhux limitati għal, aprepitant, ciprofloxacin, conivaptan, crizotinib, fluconazole, fluvoxamine, imatinib, isavuconazole, jew tofisopam)
- inibituri ta' P-gp (inklużi, iżda mhux limitati għal, cyclosporine, carvedilol jew quinidine)
- inibituri ta' P-gp ikkombinati ma' inibituri moderati ta' CYP3A4 (inklużi, iżda mhux limitati għal, dronedarone, diltiazem, erythromycin, verapamil)

Jekk l-ghoti flimkien ma' kwalunkwe wieħed mill-inibituri t'hawn fuq ma jistax jiġi evitat, naqqas id-doża attwali ta' pralsetinib (sezzjoni 4.2).

Indutturi qawwi ta' CYP3A4

L-ghoti ta' pralsetinib flimkien ma' indutturi qawwi ta' CYP3A4 jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' pralsetinib fil-plażma, li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' pralsetinib. L-ghoti ta' 400 mg pralsetinib bħala doża waħda flimkien ma' rifampin 600 mg darba kuljum (induttur qawwi ta' CYP3A4) naqqas l-AUC_{0-∞} ta' pralsetinib bi 68% u s-C_{max} bi 30%. Għalhekk, l-ghoti ta' pralsetinib flimkien ma' indutturi qawwi ta' CYP3A4 (inklużi, iżda mhux limitati għal, carbamazepine, phenytoin, rifabutin, rifampicin u St. John's Wort [*Hypericum perforatum*]) għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

Substrati sensittivi ta' CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 u MATE2-K b'indici terapewtiku dejjaq

L-ghoti flimkien ta' pralsetinib jista' jibdel l-esponiment ta' substrati sensittivi ta' enzimi CYP (CYP3A4, CYP2C9 u CYP2C8) u trasportaturi (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 u MATE2-K). Medicieni li jagixxu bhala substrati ta' dawn l-enzimi CYP u ta' trasportaturi b'indici terapewtiku dejjaq (inkluži, izda mhux limitati ghal cyclosporine, paclitaxel u warfarin) ghandhom jigu evitati.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistghu johorqu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa u l-irġiel

Nisa li jistghu johorqu tqal ghandhom jigu infurmati li pralsetinib jista' jikkawza hsara lill-fetu (ara sezzjoni 5.3).

L-istat tat-tqala ta' nisa li jistghu johorqu tqal ghandu jigi vverifikat qabel ma jinbda t-trattament b'Gavreto.

Nisa li jistghu johorqu tqal ghandhom juzaw kontraċettiv mhux ormonali effettiv hafna waqt it-trattament u ghal mill-inqas gimaghtejn wara l-ahhar doza ta' Gavreto (ara sezzjoni 4.4).

Irġiel bi shab nisa li jistghu johorqu tqal iridu juzaw kontraċettiv effettiv, inkluż metodu ta' barriera, waqt it-trattament b'Gavreto u ghal mill-inqas gimgha wara l-ahhar doza ta' Gavreto.

Il-pazjenti ghandhom jinghataw parir biex jikkuntattjaw lill-fornitur tal-kura tas-sahha taghhom immedjatament jekk johorqu tqal, jew jekk ikun hemm suspett ta' tqala, waqt li jkunu qed jiehdh Gavreto.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' pralsetinib f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Abbaži tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu u s-sejbiet f'annimali, pralsetinib jista' jikkawza hsara lill-fetu meta jinghata lil nisa tqal.

Gavreto m'ghandux jinghata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bzonn speċifiku tat-trattament bi pralsetinib minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Mhux maghruf jekk pralsetinib jew il-metaboliti tiegħu jigux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-tarbija li qed tiġi mreddgħa mhux eskluż.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Gavreto u għal gimgha wara l-ahhar doza.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* klinika dwar l-effetti ta' pralsetinib fuq il-fertilità.

Abbaži ta' sejbiet mhux klinici dwar is-sigurtà, il-fertilità tista' tiġi compromessa waqt it-trattament bi pralsetinib (ara sezzjoni 5.3). L-irġiel u n-nisa ghandhom ifittxu parir dwar il-preservazzjoni effettiva tal-fertilità qabel it-trattament.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Gavreto għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Għandha tigi eżerċitata kawtela waqt is-sewqan u t-thaddim ta' magni peress li l-pazjenti jista' jkollhom għeja waqt li jkunu qed jiehdu Gavreto (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu anemija (53.0%), żieda fl-aspartate aminotransferase (49.1%), newtopenija (46.7%), uġiġ muskoluskelettriku (44.4%), stitikezza (43.9%), għeja (42.2%), żieda fl-alanine aminotransferase (37.0%), lewkopenija (37.0%), u pressjoni għolja (35.0%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu pnemonja (15.6%), pulmonite (5.7%) u anemija (5.2%).

L-aktar reazzjonijiet avversi severi komuni kienu anemija (22.4%), newtopenija (21.1%), pressjoni għolja (17.6%), pnemonja (15.4%), u limfopenija (17.4%).

Abbażi tad-*data* minn provi kliniċi, ġew osservati relazzjonijiet bejn l-esponiment u r-rispons għal kwalunkwe reazzjoni avversa ta' Grad 3 jew 4 f'esponimenti oġġla, b'hin aktar mgħaġġel sal-bidu għal reazzjonijiet avversi b'żieda fl-esponiment għal pralsetinib.

Tnaqqis tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi seħħ f'46.7% tal-pazjenti ttrattati b'Gavreto. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal tnaqqis tad-doża kienu newtopenija (15.6%), anemija (10.6%), limfopenija (7.2%), pulmonite (5.7%), żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm (5.2%), pressjoni għolja (4.8%), lewkopenija (4.6%), u għeja (4.1%).

It-twaqqif permanenti minhabba reazzjonijiet avversi seħħ f'10.6% tal-pazjenti ttrattati b'Gavreto. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal twaqqif permanenti ta' Gavreto kienu pnemonja u pulmonite (2.6% u 2.2%, rispettivament).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-popolazzjoni tas-sigurtà tinkludi total ta' 540 pazjent, inklużi 281 pazjent b'NCSLC avanzat, kif ukoll pazjenti b'tumuri solidi oħra (inkluż kanċer tat-tirojde b'fużjoni RET u kanċer medullari tat-tirojde b'mutazzjoni RET), li rċevew pralsetinib b'doża tal-bidu ta' 400 mg, ara sezzjoni 5.1. Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-profil tas-sigurtà fl-indikazzjonijiet kollha.

Ir-reazzjonijiet avversi irrapportati fil-pazjenti ttrattati b'Gavreto fil-prova ARROW huma mnizzla hawn taht (Tabella 3), skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organu ta' MedDRA u l-frekwenza.

Il-frekwenzi huma ddefiniti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

F'kull klassi tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont il-frekwenza u s-severità tagħhom, bl-aktar frekwenti u severi jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi rrapportati fil-pazjenti kollha ttrattati b'400 mg Gavreto fil-prova ARROW (N=540)

Klassi tas-sistemi u tal-organi / Reazzjonijiet avversi	Kategorija tal- frekwenza	Il-grad kollha %	Gradi 3-4 %
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Pnewmonja ¹	Komuni hafna	22.4	13.1
Infezzjoni fl-apparat tal-awrina		14.8	4.4
Tuberkulozi ²	Mhux komuni	0.7	0.4
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Anemija ³	Komuni hafna	53.0	22.4
Newtrogenija ⁴		46.7	21.1
Lewkopenija ⁵		37.0	8.9
Limfopenija ⁶		26.9	17.4
Tromboċitopenija ⁷		19.6	4.8
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Ipokalcimija	Komuni hafna	23.1	3.9
Iperfosfatimija		17.4	0.2
Ipoalbuminimija		14.8	-
Ipofofosfatimija		13.0	6.7
Iponatrimija		12.2	4.4
Disturbi fis-sistema nervuża			
Ugħigh ta' ras ⁸	Komuni hafna	18.0	0.6
Disturb fit-toġhma ⁹		16.7	-
Disturbi vaskulari			
Pressjoni għolja ¹⁰	Komuni hafna	35.0	17.6
Emorraġija ¹¹		20.6	3.9
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			
Sogħla ¹²	Komuni hafna	28.1	0.6
Qtugħ ta' nifs		20.4	2.0
Pulmonite ¹³		12.2	3.3
Disturbi gastrointestinali			
Stitikezza	Komuni hafna	43.9	0.6
Dijarea		33.1	3.1
Dardir		19.6	0.2
Ugħigh addominali ¹⁴		17.8	1.5
Halq xott		16.5	-
Rimettar		14.8	1.1
Stomatite ¹⁵		Komuni	6.9
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Żieda fl-aspartate aminotransferase*	Komuni hafna	49.1	6.9
Żieda fl-alanine aminotransferase*		37.0	4.8
Iperbilirubinimija ¹⁶		14.4	1.7
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
Raxx ¹⁷	Komuni hafna	19.1	-
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
Ugħigh muskoluskelettriku ¹⁸	Komuni hafna	44.4	2.6
Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demem		16.7	7.6
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Gheja ¹⁹	Komuni hafna	42.2	4.1
Edima ²⁰		31.5	0.2
Deni		27.8	1.5
Disturbi fil-qalb			
Titwil tal-QT ²¹	Komuni	5.2	0.4
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			
Żieda fil-kreatinina fid-demem	Komuni hafna	25.4	0.6

Klassi tas-sistemi u tal-organi / Reazzjonijiet avversi	Kategorija tal- frekwenza	Il-grad i kollha %	Gradi 3-4 %
Investigazzjonijiet			
Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Komuni hafna	12.0	1.5

- ¹ tinkludi pnemonja, pnemonja kkawzata minn pneumocystis jirovecii, pnemonja kkawzata minn citomegalovirus, pnemonja atipika, infezzjoni fil-pulmun, pnemonja kkawzata minn batterja, pnemonja kkawzata minn haemophilus, pnemonja kkawzata mill-influwenza, pnemonja kkawzata minn streptococcus, pnemonja kkawzata minn moraxella, pnemonja kkawzata minn staphylococcus, pnemonja kkawzata minn pseudomonas, pnemonja kkawzata minn mikobatterja atipika, pnemonja kkawzata minn legionella
- ² il-biċċa l-kbira tal-kazijiet irrapportaw tuberkulozi ekstrapulmonari bhal tuberkulozi tal-glandoli limfatiċi, tuberkulozi tal-peritonew jew tuberkulozi tal-kliwi
- ³ tinkludi anemija, tnaqqis fl-ematokriti, tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli homor tad-demm, tnaqqis fl-emoglobina, anemija aplastika
- ⁴ tinkludi tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili, newtropenija
- ⁵ tinkludi tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demm, lewkopenija
- ⁶ tinkludi limfopenija, tnaqqis fl-ghadd ta' limfoċiti
- ⁷ tinkludi tromboċitopenija, tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits
- ⁸ jinkludi wġiġh ta' ras, uġiġh ta' ras ikkawżat minn tensjoni
- ⁹ jinkludi agewżja, disgewżja
- ¹⁰ tinkludi pressjoni għolja, żieda fil-pressjoni tad-demm
- ¹¹ tinkludi 39 terminu ppreferut mill-SMQ Emorraġija (minbarra t-termini tal-laboratorju) ristretta, minbarra t-termini relatati ma' għoti invażiv tal-mediċina, termini relatati ma' fqigh, koagulopatija intravaskulari mifruxa, termini relatati ma' emorraġiji kkawżati minn trawma, u termini ta' emorraġija relatati ma' tqala, hla jew wara l-hlas
- ¹² tinkludi sogħla, sogħla produttiva
- ¹³ tinkludi pulmonite, marda tal-interstizju tal-pulmun
- ¹⁴ jinkludi wġiġh addominali, uġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome
- ¹⁵ tinkludi stomatite, ulċeri aphthous
- ¹⁶ tinkludi żieda fil-bilirubina fid-demm, iperbilirubinmija, żieda fil-bilirubina kkonjugata, żieda fil-bilirubina mhux ikkonjugata fid-demm
- ¹⁷ jinkludi raxx, raxx makulo-papulari, dermatite f'sura ta' akne, eritema, raxx ġeneralizzat, raxx papulari, raxx pustulari, raxx makulari, raxx eritematuz
- ¹⁸ jinkludi uġiġh muskoluskelettriku fis-sider, mijalġja, artralġja, uġiġh fl-estremajiet, uġiġh fl-ghonq, uġiġh muskoluskelettriku, uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-ghadam, uġiġh fis-sinsla tad-dahar, ebusija muskoluskelettrika
- ¹⁹ tinkludi astenja, għeja
- ²⁰ tinkludi edima, nefha fil-wiċċ, nefha periferali, edima periferali, edima fil-wiċċ, edima madwar l-ghajn, edima fil-kappell tal-ghajn, edima ġeneralizzata, nefha, edima lokalizzata
- ²¹ jinkludi titwil tal-QT tal-elettrokardiogramma, sindromu ta' QT twil
- * barra minn hekk, giet irrapportata żieda fit-transaminases fi 3.7% (0.6% ta' Gradi 3-4)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Pulmonite/ILD

Pulmonite u ILD sehhew fi 12.2% ta' 540 pazjent b'NSCLC jew tumuri solidi ohra, irregistrati fl-Istudju ARROW li rċevew Gavreto (ara sezzjoni 4.4). Fost il-pazjenti li kellhom pulmonite/ILD, iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 16.1 ġimghat.

Reazzjonijiet avversi serji ta' pulmonite/ILD ġew irrapportati għal 5.7% tal-pazjenti, inklużi avvenimenti tal-Grad 3 (2.8%), tal-Grad 4 (0.6%) u avveniment fatali wiehed (Grad 5) (0.2%).

Fi provi kliniċi, il-magħżoranza tal-pazjenti b'pulmonite tal-Grad 1 jew tal-Grad 2 setgħu jkomplu t-trattament mingħajr pulmonite rikorrenti/ILD wara interruzzjoni tad-doża u tnaqqis tad-doża. Interruzzjoni tad-doża sehhiet fi 8.9%, tnaqqis tad-doża f'5.7% u twaqqif permanenti tad-doża fi 2.2% tal-pazjenti minhabba ILD/pulmonite. Iż-żmien medjan sakemm għaddew kien ta' 4.3 ġimghat.

Pressjoni għolja

Pressjoni għolja (inkluż zieda fil-pressure tad-demmi) seħhet f'35.0% ta' 540 pazjent b'NSCLC jew tumuri solidi oħra, inkluż avvenimenti tal-Grad ≤ 2 fi 17.4% u tal-Grad 3 fi 17.6% tal-pazjenti. Ma gie rrapportat l-ebda avveniment tal-Grad 4 jew tal-Grad 5. Fost il-pazjenti li kellhom pressjoni għolja, iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 2.1 ġimgħat.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji ta' pressjoni għolja f'1.3% tal-pazjenti kollha (kollha avvenimenti tal-Grad 3).

Interruzzjoni tad-doża seħhet fi 8.0% tal-pazjenti, tnaqqis tad-doża f'4.8% u pazjent wiehed (0.2%) kien jehtieg twaqqif permanenti tad-doża. Iż-żmien medjan sakemm għaddiet kien ta' 4.0 ġimgħat.

Żidiet fit-transaminase

Żieda fl-AST seħhet f'49.1% tal-540 pazjent, inkluż tal-Grad 3 jew 4 f'6.9% tal-pazjenti. Żieda fl-ALT seħhet f'37.0% tal-pazjenti, inklużi avvenimenti tal-Grad 3 jew 4 f'4.8% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-ewwel bidu għal żieda fl-AST kien ta' 2.1 ġimgħat u għal żieda fl-ALT kien ta' 3.5 ġimgħat.

Reazzjonijiet avversi serji ta' żieda fl-AST u fl-ALT ġew irrappurtati f'0.7% u f'0.6% tal-pazjenti, rispettivament.

Interruzzjoni tad-doża minhabba żieda fl-AST jew fl-ALT seħhet f'5.0% u fi 3.9% tal-pazjenti, rispettivament u tnaqqis tad-doża fi 2.0% u f'1.5%, rispettivament. L-ebda pazjent ma kien jehtieg twaqqif permanenti tad-doża. Iż-żmien medjan sakemm għaddew kien ta' 6.0 u 5.1 ġimgħat għal żieda fl-AST u fl-ALT, rispettivament.

Avvenimenti ta' emorraġija

Avvenimenti ta' emorraġija seħhew f'20.6% tal-540 pazjent, inklużi avvenimenti tal-Grad 3 fi 3.7% tal-pazjenti u avveniment wiehed tal-Grad 4 u iehor fatali (Grad 5) seħhew f'pazjent wiehed (0.2%).

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji ta' emorraġija għal 3.9% tal-pazjenti.

Sbatax-il pazjent (3.1%) kienu jehtiegu interruzzjoni tad-doża. Tnaqqis tad-doża jew twaqqif permanenti tad-doża minhabba emorraġija seħhew f'0.4% u 0.2% tal-pazjenti, rispettivament.

Titwil tal-QT

Titwil tal-QT seħh f'5.2% tal-540 pazjent b'NSCLC jew tumuri solidi oħra. F'żewġ pazjenti (0.4%) l-avveniment gie stmat bħala serju. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom avvenimenti mhux severi – jiġifieri Grad 1, f'21 (3.9%) u Grad 2, f'5 pazjenti (0.9%). Żewġ pazjenti (0.4%) kellhom avvenimenti ta' titwil tal-QT tal-Elettrokardjogramma tal-Grad 3, li t-tnejn għaddew. Ma kienx hemm titwil tal-QT ta' periklu għall-hajja jew fatali. Tliet pazjenti (0.6%) kellhom avveniment li baqa' ma għaddiex sa meta waqfet tingabar id-data. Tnaqqis jew interruzzjonijiet tad-doża t-tnejn kienu mehtieġa minn żewġ pazjenti li kellhom titwil tal-QT tal-Elettrokardjogramma. L-ebda avveniment ta' titwil tal-QT ma wassal għal twaqqif permanenti ta' pralsetinib.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet ġew esperjenzati b'mod komuni minn 66.1% tal-540 pazjent matul iż-żmien medjan ta' trattament ta' 15.9 xhur. L-aktar frekwenti (>10%), ġew irrappurtati pnemonja u infezzjoni fl-apparat tal-awrina (22.4% u 14.8%, rispettivament). Il-maġġoranza tal-infezzjonijiet kienu hfief (Grad 1 jew 2) u għaddew; infezzjoni severa (Grad ≥ 3) seħhet fi 30.4% tal-pazjenti (b'avvenimenti fatali rrapportati għal 4.1%).

Infezzjonijiet irrappurtati bħala serji sehhew għal 18.5% tal-pazjenti. L-aktar infezzjoni serja komuni (>2%) kienet pnemonja (15.6%), segwita minn infezzjoni fl-apparat tal-awrina (3.7%) u sepsis (3.7%). Il-maġġoranza tal-pazjenti li kellhom sepsis kienu rrappurtaw pnemonja jew infezzjoni fl-apparat tal-awrina fl-istess hin.

Interruzzjoni tad-doża minhabba infezzjoni sehhet fi 12.8% tal-pazjenti (l-aktar minhabba pnemonja [10.9%] u infezzjoni fl-apparat tal-awrina [2.6%]). Id-doża tnaqqset minhabba infezzjonijiet fi 3.7% tal-pazjenti (l-aktar minhabba pnemonja [3.5%]). Waqfien tat-trattament b'mod permanenti kien meħtieġ minn 2.6% tal-pazjenti minhabba infezzjonijiet (l-aktar minhabba pnemonja [2.6%]).

Anzjani

F'ARROW (N=540), 30.9% tal-pazjenti kellhom età ta' 65 sena jew aktar. Meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar (<65), aktar pazjenti ta' ≥65 sena rrappurtaw reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif permanenti tad-doża (29.3% kontra 18.8%). Mill-avvenimenti rrappurtati b'mod komuni b'incidenza oghla fil-pazjenti anzjani (≥65), il-pressjoni għolja għandha l-akbar differenza meta mqabbla mal-pazjenti b'età ta' <65 sena. Madankollu, il-pressjoni għolja hija mistennija wkoll li ssehh b'mod aktar frekwenti fil-popolazzjoni anzjana. Pazjenti aktar anzjani rrappurtaw aktar reazzjonijiet avversi tal-Grad 3 jew oghla meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar (89.8% kontra 78.3%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Ma ġie rrappurtat l-ebda każ ta' doża eċċessiva fi provi kliniċi bi pralsetinib. Id-doża massima ta' pralsetinib studjata klinikament hija ta' 600 mg mill-ħalq darba kuljum. Ir-reazzjonijiet avversi osservati b'din id-doża kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà b'400 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.8).

Immaniġġjar

M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' Gavreto. Fil-każ ta' doża eċċessiva ssuspettata, Gavreto għandu jiġi interrott u għandha tinbeda kura ta' appoġġ. Abbażi tal-volum ta' distribuzzjoni kbir ta' pralsetinib u l-irbit estensiv mal-proteina, huwa improbabbli li d-dijalisi twassal għal tneħħija sinifikanti ta' pralsetinib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01EX23.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Pralsetinib huwa inibitur qawwi ta' protein kinase li jimmira b'mod selettiv fużjonijiet (KIF5B-RET u CCDC6-RET) RET onkoġeniċi. F'NSCLC, il-fużjonijiet RET huma wiehed mill-mexxejja onkoġeniċi prinċipali. *In vitro*, pralsetinib inibixxa diversi fużjonijiet RET onkoġeniċi b'mod aktar qawwi minn kinases mhux fil-mira f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti (eż. selettività ta' 81 darba aktar

minn VEGFR2). Pralsetinib wera attività kontra t-tumuri f'celluli kkolturati u mudelli ta' impjant tat-tumuri f'annimali li jirrapprezentaw diversi tipi ta' tumuri li jgħorru fużjonijiet RET onkoġeniċi (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Effetti farmakodinamiċi

Elettrofizioloġija tal-Qalb

Il-potenzjal ta' titwil tal-intervall tal-QT ta' pralsetinib ġie evalwat f'34 pazjent b'tumuri solidi pożittivi għall-fużjoni RET mogħtija 400 mg darba kuljum f'sottostudju formali tal-ECG.

Fil-pazjenti li kienu qed jirċievu pralsetinib fl-istudju ARROW, ġie rrapportat titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, tista' tkun meħtieġa interruzzjoni jew modifika tad-doża fil-pazjenti ttrattati bi pralsetinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Gavreto ġiet studjata f'pazjenti b'NSCLC avanzat pożittiv għall-fużjoni RET fl-Istudju BLU-667-1101 (ARROW), prova klinika ta' fażi I/II b'aktar minn centru wiehed, mhux randomised, open-label u b'aktar minn koorti wiehed. L-istudju rreġistra, f'koorti separati, pazjenti b'NSCLC pożittiv għall-fużjoni RET avanzata li kellhom progressjoni tal-marda fuq kimoterapija bbażata fuq il-platinu kif ukoll pazjenti li kellhom progressjoni tal-marda fuq terapija fil-passat li ma kinitx terapija bbażata fuq il-platinu jew li qatt ma kienu ħadu trattament sistemiku qabel. L-istudju kien għadu għaddej fiż-żmien tal-approvazzjoni.

Il-pazjenti kollha b'NSCLC kien meħtieġ li jkollhom marda avanzata lokalment jew metastatika b'marda li tista' titkejjel permezz tal-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST, *Response Evaluable Criteria in Solid Tumours*) verżjoni 1.1. (v1.1) u jkollhom fużjoni RET kif iddeterminata minn ittestjar lokali (Next Generation Sequencing (NGS), fluorescence *in situ* hybridisation (FISH), oħrajn). Ġew irreġistrati pazjenti b'metastasi mingħajr sintomi fis-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*), inklużi pazjenti b'użu stabbli jew li kien qed jonqos ta' steroidi fi żmien ġimagħtejn qabel id-dhul fl-istudju. Il-protokoll eskluđa pazjenti b'mexxej primarju magħruf tal-alterazzjoni apparti l-fużjonijiet RET, pazjenti b'passat mediku ta' sindromu ta' titwil tal-QT jew Torsades de pointes jew b'passat mediku fil-familja ta' sindromu ta' titwil tal-QT, pulmonite klinikament sintomatika, u kwalunkwe kondizzjoni medika klinikament sinifikanti fil-passat jew attwali li tista' taffettwa s-sigurtà tal-pazjent.

Il-kejl primarju tar-riżultat tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons globali (ORR, *overall response rate*) skont RECIST v1.1 kif evalwat minn Eżami Ċentrali Indipendenti Blinded (BICR, *Blinded Independent Central Review*). Ir-riżultati sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu t-tul tar-rispons (DOR, *duration of response*), is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression free survival*) u s-sopravivenza globali (OS, *overall survival*).

Popolazzjoni globali b'NSCLC pożittiv għall-fużjoni RET

Il-popolazzjoni tal-effikaċja kienet tikkonsisti minn 281 pazjent b'NSCLC avanzat pożittiv għall-fużjoni RET li ġew ittrattati b'doża tal-bidu ta' 400 mg mill-ħalq darba kuljum, inklużi 116 li qatt ma kienu ħadu trattament qabel u 141 li fil-passat kienu rċewew kimoterapija bbażata fuq il-platinu. Sal-aħħar data ta' meta waqfet tingabar id-data (4 ta' Marzu 2022), is-segwitu medjan kien ta' 24.1 xhur.

Il-karatteristiċi demografiċi fil-281 pazjent kollha kienu: 54.1% nisa, 46.3% Bojod, 45.6% Asjatiċi, 3.6% Ispaniċi/mill-Amerka Latina, u l-età medjana kienet ta' 60.0 sena (medda: 26 sa 87) b'37.4% b'età ta' ≥ 65 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG fil-linja bażi ta' 0 (29.5%) jew 1 (68.0%), kellhom marda metastatika (98.6%), qatt ma kienu pejpu (62.6%) jew kienu jpejpu fil-passat (33.1%) u kellhom adenokarcinoma (96.8%). Ġie osservat passat mediku ta' metastasi fil-moħħ f'34.5% tal-pazjenti. Il-pazjenti ttrattati fil-passat b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu (N=141), irċewew medjan ta' 2 linji ta' terapija minn qabel (medda: 1-8). Minbarra l-

kimoterapija bbażata fuq il-platinu, 40.4% irċewew inibituri ta' PD-1/PD-L1, 27.7% irċewew inibituri ta' multikinase (MKIs, *multikinase inhibitors*) u 48.9% irċewew terapija b'radjazzjoni minn qabel. 15.5% tal-pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament sistemiku qabel (N=116) irċewew terapija b'radjazzjoni minn qabel. Fużjonijiet RET ġew osservati f'75.8% tal-pazjenti bl-użu ta' NGS (36.7% kampjuni tat-tessut; 15.7% kampjuni tal-plażma, 23.5% mhux magħrufa), 15.3% bl-użu ta' FISH, 6.0% mhux magħrufa, u 2.8% bl-użu ta' metodi ohra. L-aktar shab komuni ta' fużjoni RET kienu KIF5B (70.1%) u CCD6 (17.8%).

Ir-riżultati tal-effikaċja huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 4. Iż-żmien medjan sal-ewwel rispons kien ta' 1.8 xhur għall-popolazzjoni globali (medda: 0.9-20.5 xhur), kif ukoll għall-pazjenti ttrattati fil-passat b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu (medda: 1.3-11.4 xhur) u għall-pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel (medda: 0.9-20.5 xhur).

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja għal NSCLC avanzat pożittiv għall-fużjoni RET (ARROW) (popolazzjoni tal-effikaċja)

Parametru tal-effikaċja	Globali (N=281)	Ittrattati fil-passat b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu (N=141)	Ittrattati fil-passat bi trattament sistemiku mhux ibbażat fuq il-platinu (N=24)	Qatt ma kienu ħadu trattament qabel (N=116)
Rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate)^a (CI ta' 95%)	65.8% (60.0%, 71.4%)	59.6% (51.0%, 67.7%)	70.8% (48.9%, 87.4%)	72.4% (63.3%, 80.3%)
Rispons komplut, n (%)	18 (6.4)	10 (7.1)	0	8 (6.9)
Rispons parzjali, n (%)	167 (59.4)	74 (52.5)	17 (70.8)	76 (65.5)
Tul tar-rispons (DOR, duration of response)	N=185	N=84	N=17	N=84
DOR, medjan (CI ta' 95%) f'xhur	19.1 (14.5, 27.3)	23.4 (14.8, 39.4)	20.4 (9.3, NR)	13.4 (9.4, 23.1)
Pazjenti b'DOR ta' ≥ 6 xhur ^b , %	79.5%	81.0%	94.1%	75.0%

NR= *Not Reached* (Ma Ntlaħaqx)

^a Rata ta' rispons globali kkonfermata evalwata minn BICR

^b Ikkalkulat bl-użu tal-proporzjon ta' dawg li rrispondew b'tul tar-rispons osservat ta' mill-inqas 6 xhur jew aktar

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-effikaċja f'pazjenti b'sieheb tal-fużjoni KIF5B jew CCDC6. Ir-rati ta' rispons tal-BICR kienu: ORR= 68.5% (CI ta' 95%: 61.5, 74.9) f'197 pazjent b'sieheb tal-fużjoni KIF5B; u ORR= 72.0% (CI ta' 95%: 57.5, 83.8) f'50 pazjent b'sieheb tal-fużjoni CCDC6.

Fil-popolazzjoni tal-effikaċja, l-ORR tas-CNS permezz ta' valutazzjoni ċentrali (skont RECIST v1.1) kienet ta' 53.3% (CI ta' 95%: 26.6, 78.7); 3 pazjenti (20.0%) kellhom CR u 5 pazjenti (33.3%) kellhom PR.

Popolazzjoni anzjana

F'ARROW (N=540), 30.9% tal-pazjenti kellhom età ta' 65 sena jew aktar. Ma giet osservata l-ebda differenza globali fil-farmakokinetika, is-sigurtà jew l-effikaċja meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji b'Gavreto f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-kanċer tal-pulmun (kanċer taċ-ċelluli żgħar u taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali għie awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Is- C_{max} u l-AUC ta' pralsetinib fil-pazjenti żdiedu b'mod inkonsistenti fuq il-medda ta' doži ta' 60 mg sa 600 mg darba kuljum (0.15 sa 1.5 darbiet id-doża rakkomandata); il-farmakokinetika kienet lineari fil-medda ta' doži ta' 200 u 400 mg f'voluntiera f'saħħithom. Il-konċentrazzjonijiet ta' pralsetinib fil-plażma laħqu stat fiss wara 3 sa 5 ijiem.

Bid-doża rakkomandata ta' 400 mg darba kuljum f'kondizzjonijiet ta' sawm, is- C_{max} fi stat fiss medja ta' pralsetinib kienet ta' 2,840 ng/mL u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin (AUC_{0-24} siegħa, *area under the concentration-time curve*) fi stat fiss medja kienet ta' 40,100 siegħa•ng/mL. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni medju kien ta' ~ darbtejn wara dożaġġ ripetut.

Assorbiment

Il-ħin medjan sal-konċentrazzjoni massima (T_{max}) varja minn 2.0 sa 4.0 sigħat wara doži singoli ta' pralsetinib 60 mg sa 600 mg (0.15 sa 1.5 darbiet id-doża rakkomandata approvata). Il-bijodisponibilità assoluta ta' pralsetinib ma għietx determinata.

Effett tal-Ikel

Wara għoti ta' doża waħda ta' 200 mg Gavreto ma' ikla b'ammont għoli ta' xaħam (madwar 800 sa 1000 kalorija b'50 sa 60% tal-kaloriji mix-xaħam), is- C_{max} medja (CI ta' 90%) ta' pralsetinib żdiedet b'104% (65%, 153%), l-AUC_{0-∞} medja (CI ta' 90%) żdiedet b'122% (96%, 152%), u t- T_{max} medjan kien ittardjat minn 4 sa 8.5 sigħat, meta mqabbla mal-istat sajjem.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni evidenti medju fi stat fiss ta' pralsetinib huwa ta' 255 L. L-irbit ta' pralsetinib mal-proteini fil-plażma huwa ta' 97.1% u huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni. Il-proporzjon tad-demem għall-plażma huwa ta' 0.6 sa 0.7.

Bijotrasformazzjoni

Pralsetinib jiġi mmetabolizzat primarjament minn CYP3A4 u UGT1A4, u b'mod inqas minn CYP2D6 u CYP1A2 *in vitro*.

Wara doża orali wahda ta' madwar 310 mg ta' pralsetinib radjutikkettat lil individwi f' sahhithom, il-metaboliti ta' pralsetinib mill-ossidazzjoni (M531, M453, M549b) u l-glukuronidazzjoni (M709) ġew osservati f' ammonti żgħir sa traċċi (~ 5%).

Eliminazzjoni

Il-half-life medja tal-eliminazzjoni mill-plażma ta' pralsetinib kienet ta' 13.4 sigħat wara doża wahda ta' 400 mg (id-doża rakkomandata) pralsetinib u ta' 17.9 sigħat wara doži multipli ta' 400 mg pralsetinib.

It-tnehhija orali evidenti medja fi stat fiss ta' pralsetinib (CL/F) hija ta' 9.9 L/siegha.

Wara doża orali wahda ta' pralsetinib radjutikkettat lil individwi f' sahhithom, 72.5% tad-doża radjuattiva ġiet irkuprata fl-ippurgar (66% bhala mhux mibdula) u 6.1% fl-awrina (4.8% bhala mhux mibdula).

Studji *in vitro* b'substrati ta' CYP

Studji *in vitro* jindikaw li pralsetinib huwa inibitur dipendenti mill-hin ta' CYP3A4/5 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Pralsetinib jista' jkollu l-potenzjal li jinibixxi jew jinduċi CYP2C8, CYP2C9, u CYP3A4/5 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Studji *in vitro* bi trasportaturi tal-medicina

Studji *in vitro* jindikaw li pralsetinib jista' jkollu l-potenzjal li jinibixxi P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1, u MATE2-K f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Studji *in vitro* jindikaw ukoll li pralsetinib jista' jkun substrat potenzjali ta' P-gp f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Abbażi tal-mudell PK tal-popolazzjoni, ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' pralsetinib abbażi tal-età (19 sa 87 sena), is-sess, ir-razza (Bajda, Sewda, jew Asjatika), il-piż tal-ġisem (34.9 sa 128 kg), indeboliment hafif tal-fwied, jew indeboliment hafif sa moderat tal-kliewi (CL_{CR} 30 sa 89 mL/min stmata permezz ta' Cockcroft-Gault). Għalhekk, mhi mehtieġa l-ebda modifika fid-doża fil-popolazzjonijiet speċjali msemmija hawn fuq. L-effett ta' indeboliment sever tal-kliewi (CL_{CR} 15 sa 29 mL/min), marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CL_{CR} < 15 mL/min) fuq il-farmakokinetika ta' pralsetinib mhux magħruf (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-Fwied

Wara doża orali wahda ta' 200 mg ta' pralsetinib, l-ogħla esponiment għal pralsetinib kien simili f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied (kif iddefinit mill-kriterji Child-Pugh) meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, bi proporzjonijiet medji ġeometriċi (GMR, *geometric mean ratios*) (CI ta' 90%) ta' 98.6% (59.7, 163) għas-C_{max} u 112% (65.4, 193) għall-AUC_{0-∞}. F'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (kif iddefinit mill-kriterji Child-Pugh), l-AUC_{0-∞} kienet ukoll simili meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied (85.8% [51.1, 144]). Is-C_{max} kienet ftit aktar baxxa f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, b'C_{max} GMR ta' 67.9% (35.3, 131). Is-C_{max} mhux marbuta (C_{max,u}, *unbound C_{max}*) u l-AUC_{0-∞} mhux marbuta (AUC_{0-∞,u}, *unbound AUC_{0-∞}*) kienu ftit oghla f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (kif iddefinit mill-kriterji Child-Pugh) meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, b'C_{max,u} GMR ta' 129% (70.4, 236) u AUC_{0-∞,u} GMR ta' 163% (98.7, 268). Ma kien hemm l-ebda relazzjoni ċara bejn is-C_{max} jew l-AUC_{0-∞} u l-punteġġ totali ta' Child-Pugh jew il-komponenti tal-punteġġ ta' Child-Pugh. Inkisbu riżultati PK simili meta l-individwi b'indeboliment tal-fwied kienu kklassifikati skont il-kriterji NCI-ODWG.

Għalhekk, mhu mehtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti

Fi studji ta' tul sa 13-il ġimgha fil-firien u x-xadini cynomolgus, is-sejbiet primarji f'esponimenti simili għall-esponimenti tal-bniedem fi stat fiss (AUC) b'400 mg darba kuljum f'pazjenti b'NSCLC avanzat kienu jinkludu displasja tal-fisi fil-far (darbtejn il-marġni) u effetti ematoloġiċi (darba l-marġni) fiż-żewġ speċijiet. Sejbiet avversi addizzjonali f'esponimenti oġhla jinkludu bidliet deġenerattivi fl-organi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa (darbtejn il-marġni) u żidiet fil-phosphorus fid-demm bil-mineralizzazzjoni korrispondenti fit-tessuti r-rotob fil-firien ($\geq$ darbtejn il-marġni), u emorraġija mijokardijaka fil-firien (4.4 darbiet il-marġni). Għet osservata żieda fil-pressure tad-demm fil-firien wara doża waħda ta' 25 mg/kg (darbtejn). Il-Livell li fih Mhux Osservati Effetti Avversi (NOAEL, *No-Observed-Adverse-Effect-Level*) ta' pralsetinib fl-istudji ta' 13-il ġimgha kien ta' 10 mg/kg/jum fiż-żewġ speċijiet, u dan jikkorrispondi għal marġnijiet ta' esponiment (AUC) ta' darba mqabbel mal-esponimenti fil-bniedem.

Dwar l-esponiment u t-tossiċità lokali, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' disturb gastrointestinali f'waħda mill-ispeċijiet sad-doża ta' NOAEL ta' 10 mg/kg (0.9 darbiet il-marġni tal-bniedem). B'doži oġhla fix-xadini, ġew osservati ulċerazzjonijiet gastrointestinali u emorraġija.

Effett tossiku fuq l-embriju / Teratoġenicità

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu, l-ghoti ta' pralsetinib lill-firien waqt il-perjodu ta' organoġenesi kien teratoġeniku u kellu effett tossiku fuq l-embriju f'esponimenti ta' inqas mill-esponiment kliniku tal-bniedem fi stat fiss (AUC) bid-doża ta' 400 mg darba kuljum. Ġew osservati malformazzjonijiet, inkluż vixxerali (primarjament tal-kliwi u tal-utru) u skelettriċi (vertebrali, tal-kustilji, tal-qarquċ tal-kustilji, u anomaliji ċentrali vertebrali) f'madwar 0.2 darbiet l-esponiment tal-bniedem. Telf wara l-impjantazzjoni seħħ f'0.5 darbiet l-esponiment tal-bniedem, u żdied għal incidenza ta' 100% f'1.5 darbiet l-esponiment tal-bniedem.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fi studju ddedikat dwar il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embriju mwettaq f'firien irġiel ittrattati mgħammra ma' firien nisa ttrattati, pralsetinib ma kellux effett fuq il-prestazzjoni ta' tghammir tal-irġiel jew tan-nisa jew fuq il-kapaċità li jgħorgu tqal. Madankollu, konsistenti mas-sejbiet tal-istudju dwar it-tossikoloġija tal-iżvilupp tal-embriju u l-fetu kien hemm telf wara l-impjantazzjoni b'doži sa minn 5 mg/kg (madwar 0.3 darbiet l-esponiment tal-bniedem (AUC) bid-doża klinika ta' 400 mg abbażi tad-*data* tossikokinetika mill-istudju ta' 13-il ġimgha dwar it-tossikoloġija fil-firien). Fil-livell tad-doża ta' 20 mg/kg (madwar 2.5-3.6 darbiet l-esponiment tal-bniedem) 82% tal-firien nisa kellhom btien assorbiti mill-ġdid totalment, b'telf wara l-impjantazzjoni ta' 92% (assorbimenti mill-ġdid bikrija). Fi studju separat dwar il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embriju li fih il-firien irġiel li ngħataw pralsetinib kienu mgħammra ma' firien nisa mhux ittrattati, is-sopravivenza tal-embrijuni għol-utru (proporzjonijiet medji ta' telf tal-btien wara l-impjantazzjoni u n-numri medji u l-proporzjonijiet ta' btien ta' embrijuni vijabbli) ma kinitx affettwata mill-ghoti ta' pralsetinib lill-firien irġiel bil-livell tad-doża ta' 20 mg/kg (madwar 1.4 darbiet l-esponiment tal-bniedem (AUC) bid-doża klinika ta' 400 mg abbażi tad-*data* tossikokinetika miġbura f'dan l-istudju). Barra minn hekk, f'dan l-istudju ma ġie osservat l-ebda effett relatat ma' pralsetinib fuq il-prestazzjoni riproduttiva tal-firien irġiel (indici ta' tghammir, fertilità, u tqala).

Fi studju ta' 13-il ġimgha dwar it-tossikoloġija ta' doži ripetuti, firien irġiel urew evidenza mikroskopika ta' deġenerazzjoni/atrofija tat-tubuli fit-testikoli bi frak taċ-ċelluli sekondarju u tnaqqis tal-isperma fil-lumen tal-epididime, li kkorrelataw mal-piżijiet medji baxxi tat-testikoli u tal-epididime u osservazzjonijiet ovvi ta' testikoli rotob u żgħar. Firien nisa wrew deġenerazzjoni tal-corpus luteum fl-ovarji. Għaž-żewġ sessi, dawn l-effetti ġew osservati b'doži ta' pralsetinib ta' ≥ 10 mg/kg/jum, madwar 0.9 darbiet l-esponiment tal-bniedem abbażi tal-AUC bid-doża klinika ta' 400 mg. Ma għet innotata l-ebda sejbja fl-organi riproduttivi fi studju ta' 13-il ġimgha dwar it-tossikoloġija ta' doži ripetuti fix-xadini b'livelli tad-doża sa 10 mg/kg/jum (madwar darba l-esponiment tal-bniedem bid-doża ta' 400 mg darba kuljum).

Effett tossiku fuq il-ġeni u karċinoġeniċità

Pralsetinib ma kienx mutaġeniku *in vitro* fl-assay tal-mutazzjoni invertita fil-batterja (Ames) u kien negattiv kemm fl-assay tal-aberrazzjoni tal-kromożomi ta' limfoċiti tal-bniedem *in vitro* kif ukoll fit-testijiet tal-mikronukleu tal-mudullun tal-firien *in vivo*.

Ma twettqux studji dwar il-karċinoġeniċità bi pralsetinib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Hypromellose
Cellulose microcrystalline
Starch, pregelatinised
Sodium hydrogen carbonate
Citric acid
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Brilliant blue FCF (E133)
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)

Linka tal-istampar

Shellac
Propylene glycol (E1520)
Potassium hydroxide
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idur tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *High density polyethylene*) b'għatu li ma jinfetaħx mit-tfal (polypropylene) u kisja ta' sigill b'induzzjoni tal-fojl u qartas tad-desikkant (silica gel).

Daqsijiet tal-pakkett: 60, 90 jew 120 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Novembru 2021
Data tal-aħħar tiġdid: 15 ta' Settembru 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU
KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
KONDIZZJONALI**

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġi kkonfermati aktar l-effikaċja u s-sigurtà ta' pralsetinib fit-trattament ta' pazjenti adulti b'NSCLC avanzat pożittiv għall-fużjoni RET, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-istudju BLU-667-2303, Studju ta' Fażi 3 randomised u open-label ta' pralsetinib kontra standard tal-kura għat-trattament tal-ewwel għażla ta' NSCLC metastatiku u pożittiv għall-fużjoni RET.	31 ta' Dicembru 2026

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Gavreto 100 mg kapsuli ibsin
pralsetinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' pralsetinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsa
90 kapsula iebsa
120 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblaq il-qartas tad-desikkant li jinsab fil-flixkun

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

gavreto 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Gavreto 100 mg kapsuli ibsin
pralsetinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' pralsetinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsa
90 kapsula iebsa
120 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblaq il-qartas tad-desikkant li jinsab fil-flixkun

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Il-logo ta' Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Gavreto 100 mg kapsuli ibsin pralsetinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Gavreto u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Gavreto
3. Kif għandek tiehu Gavreto
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Gavreto
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Gavreto u għalxiex jintuza

X'inhum Gavreto

Gavreto huwa mediċina għall-kanċer li fiha s-sustanza attiva pralsetinib.

Għalxiex jintuza Gavreto

Gavreto jintuza għat-trattament ta' adulti bi stadji avvanzati ta' forma ta' kanċer tal-pulmun imsejjah "kanċer taċ-ċelluli mhux zghar tal-pulmun" ("NSCLC", *non-small cell lung cancer*), li jidher b'arranġament mill-ġdid speċifiku f'gene msejjah *rearranged during transfection* (RET) jekk inti qatt ma rċevejt trattament fil-passat b'mediċina oħra inibitur ta' RET.

Kif jahdem Gavreto

F'pazjenti li għandhom kanċer ikkawżat minn gene RET alterat, il-bidla fil-gene twassal biex il-ġisem johloq proteina mhux normali msejja proteina ta' fużjoni RET, li tista' twassal għal tkabbir mhux ikkontrollat taċ-ċelluli u kanċer. Gavreto jimblokka l-ażżjoni tal-proteini ta' fużjoni RET u jista' jgħin inaqas jew iwaqqaf it-tkabbir tal-kanċer tal-pulmun tiegħek. Jista' jgħin ukoll biex iċċekken il-kanċer tiegħek.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Gavreto jew għaliex din il-mediċina għet preskritta lilek, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Gavreto

Tihux Gavreto

- jekk inti allergiku għal pralsetinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Gavreto.

- jekk għandek passat mediku ta' problemi tal-pulmun jew biex tiehu n-nifs minbarra kancer tal-pulmun.
- jekk kellek pressjoni għolja
- jekk kellek problemi tal-fwied
- jekk kellek problemi ta' hrug ta' demm
- jekk qatt kellek tuberkulozi jew jekk ġejt f'kontatt mill-qrib ma' persuna li għandha jew li kellha tuberkulozi. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet biex jara jekk għandekx tuberkulozi

Gavreto jista' jikkawża effetti sekondarji li tehtieg tkellem lit-tabib tiegħek dwarhom minnufih. Dawn jinkludu:

- **infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite).** Gavreto jista' jikkawża nefha (infjammazzjoni) severa, ta' periklu għall-hajja jew fatali tal-pulmun waqt it-trattament. Is-sinjali jistghu jkunu simili għal daww ikkawżati mill-kancer tal-pulmun tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi sinjali godda jew li qed imorru għall-aghaz inkluzi diffikultà biex tiehu n-nifs, qtugħ ta' nifs, jew sogħla bi jew minghajr bili, jew demm.
- **pressjoni għolja.** Gavreto jista' jżid l-okkorrenza ta' pressjoni għolja. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-pressjoni tiegħek qabel ma tibda t-trattament, imbagħad wara gimgha tat-trattament tiegħek u mbagħad skont il-bżonn. Jekk għandek pressjoni għolja li mhijiex ikkontrollata tajjeb b'medicini tal-pressjoni, jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek peress li huwa importanti li jiġi żgurat li l-pressjoni tiegħek tkun taht kontroll qabel ma tibda t-trattament b'Gavreto.
- **hsara fil-fwied (żidiet fit-transaminase).** It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demm qabel ma tibda t-trattament, imbagħad kull ġimagħtejn għall-ewwel 3 xhur tat-trattament tiegħek u mbagħad skont il-bżonn. Dan biex jiċcekka li ma jkollokx xi problemi tal-fwied waqt li tkun qed tiehu Gavreto. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed mis-sinjali li ġejjin: sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad t'għajnejk, uġiġ fin-naħa tal-lemin taż-żona tal-istonku tiegħek, awrina skura, haġġ fil-ġilda, thossok inqas bil-ġuħ mis-soltu, dardir jew rimettar, thossok għajjen/a, hrug ta' demm jew tbengil iktar faċilment min-normal.
- **problemi ta' hrug ta' demm.** Jista' jkollok hrug ta' demm serju matul it-trattament b'Gavreto. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi: tirremetti d-demm jew rimettar qisu trab tal-kafè, tisgħol id-demm jew emboli tad-demm, ikollok awrina roża jew kannella, ippurgar ahmar jew iswed (qisu qatran), hrug ta' demm jew tbengil mhux tas-soltu fil-ġilda tiegħek, hrug ta' demm mestrwali aktar mis-soltu, hrug ta' demm vaginali mhux tas-soltu, tinfarag ta' spiss, nġhas jew diffikultà biex tibqa' mqajjem/mqajma.
- **ECG mhux normali.** Gavreto jista' jwassal għal ECGs mhux normali. Inti se tagħmel ECG qabel u matul it-trattament tiegħek b'Gavreto. Għid lit-Tabib tiegħek jekk thossok qed tintilef minn sensik jew thoss qalbek thabbat tgħaġġel għax dawn jistghu jkunu sintomi ta' ECG mhux normali.

Oqgħod attent għal dan waqt li tkun qed tiehu Gavreto. Ara 'Effetti sekondarji' fis-sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni.

Tfal u adolexxenti

Gavreto ma ġiex studjat fi tfal jew adolexxenti. Tagħtix din il-medicina lil tfal jew adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Gavreto

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Gavreto jista' jaffettwa l-mod kif jahdmu mediċini oħra, u ċerti mediċini oħra jistgħu jaffettwaw kif jahdem Gavreto.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Gavreto jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-konċentrazzjoni ta' Gavreto fid-demm:

- ċerti mediċini użati biex jittrattaw l-AIDS/HIV (eż. ritonavir, saquinavir, cobicistat)
- ċerti mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet. Dawn jinkludu mediċini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu (antifungali bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) u mediċini li jittrattaw ċerti tipi ta' infezzjoni tal-batterja (antibijotiċi bħalclarithromycin, erythromycin)
- ċerti mediċini użati biex jittrattaw id-depressjoni (eż. fluvoxamine, nefazodone)
- ċerti mediċini użati biex jittrattaw il-pessjoni għolja u t-taħbit irregolari tal-qalb (eż. verapamil, diltiazem)

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Gavreto:

- mediċini użati biex iwaqqfu puplesiji jew aċċessjonijiet (antiepilettiċi bħal phenytoin jew carbamazepine)
- mediċini użati biex jittrattaw it-tuberkulożi (eż. rifampicin, rifabutin)
- St. John's Wort, mediċina mill-ħxejjex użata biex tittratta d-depressjoni

Gavreto jista' jaffettwa l-mod kif jahdmu xi mediċini oħra, inklużi:

- cyclosporine
- paclitaxel
- warfarin

Il-mediċini mnizzla hawnhekk jaf ma jkunux l-uniċi li jistgħu jinteragixxu ma' Gavreto.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Gavreto ma' ikel u xorb

Għandek tevita li tixrob meraq tal-grapefruit u tiekol grapefruit jew laring tal-bakkaljaw waqt li tkun fuq it-trattament b'Gavreto.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Kontraċezzjoni fin-nisa:

Għandek tevita li tohroġ tqila waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina. Jekk jista' jkollok it-tfal, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva ħafna (perezempju, kontraċezzjoni b'barriera doppja bħal kondom u dijaframma) waqt li tkun fuq it-trattament għal mill-inqas ġimagħtejn wara t-twaqqif tat-trattament. Gavreto jista' jnaqqas l-effettività ta' metodi kontraċettivi ormonali (perezempju, il-pillola biex tevita t-tqala); għalhekk, il-kontraċettivi ormonali ma jistgħux jitqiesu bħala effettivi ħafna. Jekk ma tistax tigi evitata kontraċezzjoni ormonali, din għandha tintuża flimkien ma' kondom.

Kontraċezzjoni fl-irġiel:

L-irġiel bi shab nisa li jistgħu jorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva, inkluż metodu ta' barriera, waqt it-trattament u għal ġimgħa wara t-tlestija tat-trattament.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar metodi ta' kontraċezzjoni għalik u għas-sieheb/sieħba tiegħek.

Tqala:

Din il-mediċina mhijiex rakkomandata għall-użu waqt it-tqala sakemm ma tkunx assolutament neċessarja. Evita li tohroġ tqila waqt li tkun qed tiġi trattata b'din il-mediċina peress li tista' tagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek ir-riskji potenzjali tat-tehida ta' Gavreto waqt it-tqala.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja jekk intix tqila qabel ma tibda t-trattament b'din il-mediċina.

Treddigh:

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'. Mhux magħruf jekk Gavreto jgħaddix fil-ħalib tas-sider tiegħek. M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'din il-mediċina u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod biex titma' lit-tarbija tiegħek matul dan iż-żmien.

Fertilità:

Huwa possibbli li din il-mediċina tista' taffettwa b'mod permanenti l-kapaċità tiegħek li jkollok it-tfal. Inti m'hegġeg/m'hegġa tkellem tabib dwar il-preservazzjoni tal-isperma jew tal-bajd tiegħek qabel ma tuża Gavreto.

Sewqan u thaddim ta' magni

Gavreto jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Gavreto jista' jwasslek biex thossok għajjen/a. Jekk jiġri dan, m'għandekx issuq jew thaddem makkinarju tqil sakemm jgħaddu s-sintomi tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek dwar jekk tistax issuq jew tuża magni.

Gavreto fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Gavreto

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' 400 mg (4 kapsuli) meħuda mill-ħalq darba kuljum.

Jekk ikollok effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża tiegħek, iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew iwaqqfu b'mod permanenti. Tibdilx id-doża tiegħek u tiqafx tiehu Gavreto sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx tagħmel dan.

Gavreto huwa għal użu orali. Ibla' l-kapsuli shah ma' tazza ilma, fuq stonku vojta. Tikolx għal mill-inqas sagħtejn qabel u għal mill-inqas siegħa wara li tiehu Gavreto.

Jekk tirremetti wara li tiehu doża ta' Gavreto, tihux doża oħra. Hu d-doża regolari tiegħek ta' Gavreto l-gurnata ta' wara.

Jekk tiehu Gavreto aktar milli suppost

Jekk bi żball hadt wisq kapsuli, kellem lit-tabib tiegħek minnufih. Jaf tkun tehtieg attenzjoni medika.

Jekk tinsa tiehu Gavreto

Jekk taqbez doża ta' Gavreto, ħudha eżatt malli tiftakar fl-istess ġurnata. Hu d-doża regolari tiegħek ta' Gavreto l-ġurnata ta' wara.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-aktar effetti sekondarji serji

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok l-effett sekondarju li ġej (ara wkoll sezzjoni 2):

- Sinjali godda jew li jmorru għall-aġġar ta' diffikultà biex tiehu n-nifs, qtugħ ta' nifs, jew sogħla bi jew mingħajr bili, jew deni
- Pressjoni għolja.
- Sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad t'għajnejk, uġiġ fin-naħa tal-lemin taż-żona tal-istonku tiegħek, awrina skura, ħakk fil-ġilda, thossok inqas bil-ġuħ mis-soltu, dardir jew rimettar, thossok għajjen/a, hrug ta' demm jew titbengel b' mod iktar faċli min-normal (sinjali potenzjali ta' problemi fil-fwied).
- Hrug ta' demm b'sintomi bhal tisgħol id-demm

Effetti sekondarji oħra:

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Infezzjoni fil-pulmun
- Infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina
- Test tad-demm li juri tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demm
- Test tad-demm li juri tnaqqis f'tip ta' ċelluli bojod tad-demm (eż. newtrofili, limfoċiti, eċċ.)
- Livell baxx ta' plejtlits
- Testijiet tad-demm li juru żieda jew tnaqqis fl-ammonti ta' minerali fid-demm
- Bidla fit-togħma
- Uġiġ ta' ras
- Żieda fil-pressjoni
- Hrug ta' demm
- Infjammazzjoni tal-pulmun
- Sogħla
- Qtugħ ta' nifs
- Stitikezza
- Dijarea
- Nixfa li taffettwa l-għajnejn, il-ħalq u l-ġilda
- Uġiġ addominali (fiż-żaqq)
- Rimettar
- Sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn

- Raxx
- Uġiġh fl-ġhadam jew fil-muskoli
- Nuqqas ta' enerġija
- Nefhiet (eż. fis-saqajn, l-ġhaksa, il-wieċ, l-ġhajj, il-ġogi)
- Deni
- Testijiet tad-demmi li juru ammonti mibdula ta' sustanza prodotta mill-fwied (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, bilirubina)
- Test tad-demmi li juri zieda fil-livell ta' sustanza importanti użata għall-evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi (kreatinina)
- Test tad-demmi li juri ammonti oġhla ta' enzima importanti għall-funzjoni tal-muskoli fid-demmi tiegħek (creatine phosphokinase)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Nefha li tuġa' u ulċeri fil-ħalq
- Titwil tal-intervall tal-QT fuq l-ECG tiegħek

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Tuberkulożi

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali minnizata f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Gavreto

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkun u l-kartuna ta' barra wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tišja mill-umdità.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-flixkun ikollu l-ħsara jew ikollu sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Gavreto

- Is-sustanza attiva hi pralsetinib. Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' pralsetinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Il-kontenut tal-kapsula fih: hypromellose, microcrystalline cellulose, pregelatinised starch, sodium hydrogen carbonate, citric acid, u magnesium stearate (ara sezzjoni 2 "Gavreto fih sodium").

- Il-qoxra tal-kapsula fiha: brilliant blue FCF (E133), hypromellose, u titanium dioxide (E171).
- Il-linka tal-istampar fiha: shellac, propylene glycol (E1520), potassium hydroxide, u titanium dioxide (E171).

Kif jidher Gavreto u l-kontenut tal-pakkett

Gavreto 100 mg kapsuli ibsin huma kapsuli ibsin ta' lewn ċelesti, opaki bi "BLU-667" stampata fuq il-parti prinċipali tal-qoxra tal-kapsula u "100 mg" fuq l-ġhatu tal-qoxra tal-kapsula b'linka bajda.

Gavreto huwa disponibbli fi flixkun tal-plastik b'ġhatu li ma jinfetħx mit-tfal li fih 60, 90 jew 120 kapsula iebsa u qartas tad-desikkant. Kull kartuna fiha flixkun wiehed.

Żomm il-qartas tad-desikkant fil-flixkun. Id-desikkant huwa materjal li jassorbi l-umdità mqiegħed f'qartas żgħir biex jipproteġi l-kapsuli mill-umdità. Tiblax id-desikkant.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Din il-medicina nġatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser tagħgħorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.