

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gavreto 100 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg pralsetynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Jasnoniebieska, nieprzezroczysta kapsułka twarda, rozmiaru 0 (22 mm długości x 7 mm szerokości) z nadrukowanymi białym tuszem „BLU-667” na korpusie kapsułki i „100 mg” na wieczku kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Gavreto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z RET-dodatnim (ang. *Rearranged During Transfection*, RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem RET.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być inicjowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dobór pacjentów do leczenia RET-dodatniego zaawansowanego NDRP powinien zostać przeprowadzony na podstawie zwalidowanego testu.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 400 mg pralsetynibu raz na dobę na pusty żołądek (patrz sposób podawania). Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.

Jeśli po przyjęciu dawki pralsetynibu wystąpią wymioty, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, lecz kontynuować przyjęcie kolejnej dawki o zaplanowanej porze.

Pominięcie przyjęcia dawki

Jeśli dawka pralsetynibu zostanie pominięta, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę tak szybko jak to możliwe tego samego dnia. Następnego dnia należy wznowić przyjmowanie dobowych dawek pralsetynibu zgodnie z planem.

Modyfikacja dawkowania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, na podstawie stopnia nasilenia oraz objawów klinicznych należy rozważyć przerwanie leczenia z redukcją lub bez redukcji dawki.

Dawka podawana pacjentom może być zmniejszana o 100 mg do minimalnej dawki 100 mg raz na dobę.

U pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować dawki 100 mg przyjmowanej doustnie raz na dobę należy trwale zakończyć stosowanie produktu leczniczego Gavreto.

Zalecane modyfikacje dawkowania z powodu wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Gavreto z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja dawki
Zapalenie płuc/Śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>Interstitial lung disease, ILD</i>) (patrz punkt 4.4)	Stopień 1. lub 2.	Przerwać leczenie produktem leczniczym Gavreto do czasu ustąpienia objawów. Wznówić leczenie zmniejszoną dawką. Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Gavreto w przypadku nawracającego zapalenia płuc/ILD.
	Stopień 3. lub 4.	Trwale zakończyć leczenie w przypadku zapalenia płuc/ILD.
Nadciśnienie tętnicze	Stopień 3.	Przerwać leczenie produktem leczniczym Gavreto w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego Stopnia 3., które utrzymuje się pomimo stosowania optymalnej terapii przeciwnadciśnieniowej. Wznówić leczenie zmniejszoną dawką, gdy nadciśnienie tętnicze jest pod kontrolą.
	Stopień 4.	Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Gavreto.
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie produktem leczniczym Gavreto i monitorować aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) raz w tygodniu do czasu poprawy do Stopnia 1. lub stanu wyjściowego. Wznówić leczenie zmniejszoną dawką. W przypadku gdy aktywność transaminaz ponownie ulegnie zwiększeniu do Stopnia 3. lub wyższego, trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Gavreto.

Działanie niepożądane	Nasilenie^a	Modyfikacja dawki
Zdarzenia krwotoczne	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie produktem leczniczym Gavreto do czasu poprawy do Stopnia 1. Wznović leczenie zmniejszoną dawką. Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Gavreto w przypadku wystąpienia zagrażających życiu lub nawracających, ciężkich zdarzeń krwotocznych.
Wydłużenie odstępu QT	Stopień 3.	Przerwać leczenie produktem leczniczym Gavreto w przypadku wydłużenia odstępu QT >500 ms do czasu powrotu odstępu QT do wartości <470 ms. Wznović leczenie tą samą dawką, jeśli czynniki ryzyka powodujące wydłużenie odstępu QT zostaną zidentyfikowane i skorygowane. Wznović leczenie zmniejszoną dawką, jeśli nie zostaną zidentyfikowane inne czynniki ryzyka powodujące wydłużenie odstępu QT.
	Stopień 4.	Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Gavreto, jeśli u pacjenta występuje zagrażająca życiu arytmia.
Inne działania niepożądane istotne klinicznie (patrz punkt 4.8)	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie produktem leczniczym Gavreto do czasu poprawy do Stopnia ≤2. Wznović leczenie zmniejszoną dawką. Trwale zakończyć w przypadku nawracających działań niepożądanych Stopnia 4.

^a Działania niepożądane sklasyfikowane według Kryteriów Wspólnej Terminologii dla Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Nowotworów (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE) wersja 4.03

Modyfikacja dawki podczas stosowania z inhibitorami cytochromu P-450 (CYP)3A4 i (lub) inhibitorami glikoproteiny P (P-gp)

Należy unikać jednoczesnego stosowania pralsetynibu z którymkolwiek z następujących inhibitorów (patrz punkt 4.4 i 4.5):

- Połączeniem inhibitora P-gp i silnego inhibitora CYP3A4
- Silnymi inhibitorami CYP3A4
- Umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4
- Inhibitorami P-gp
- Połączeniem inhibitora P-gp i umiarkowanego inhibitora CYP3A4

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podania z którymkolwiek z powyższych inhibitorów, obecnie stosowana dawka pralsetynibu powinna zostać zmniejszona zgodnie z zaleceniami w Tabeli 2. Po

przerwaniu jednoczesnego stosowania inhibitora na 3-5 okresów półtrwania inhibitora, należy wznowić stosowanie pralsetynibu w dawce przyjmowanej przed zastosowaniem inhibitora.

Tabela 2. Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Gavreto podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4 i (lub) inhibitorami P-gp

Obecnie stosowana dawka produktu leczniczego Gavreto	Zalecana dawka produktu leczniczego Gavreto	
	Połączenie inhibitora P-gp i silnego inhibitora CYP3A4	• Silne inhibitory CYP3A4; • Umiarkowane inhibitory CYP3A4; • Inhibitory P-gp; • Połączenie inhibitora P-gp i umiarkowanego inhibitora CYP3A4
400 mg doustnie raz na dobę	200 mg doustnie raz na dobę	300 mg doustnie raz na dobę
300 mg doustnie raz na dobę	200 mg doustnie raz na dobę	200 mg doustnie raz na dobę
200 mg doustnie raz na dobę	100 mg doustnie raz na dobę	100 mg doustnie raz na dobę

Modyfikacje dawki podczas stosowania z induktorami CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania pralsetynibu z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny [CL_{CR}] 30 do 89 ml/min określony wzorem Cockcrofta-Gaulta) nie jest zalecane dostosowanie dawki. Nie badano pralsetynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR} 15 do 29 ml/min) lub schyłkową chorobą nerek ($CL_{CR} < 15$ ml/min). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową chorobą nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki, ponieważ pralsetynib jest wydalany przez nerki w znikomej ilości (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi (bilirubina całkowita $\leq$ górnej granicy normy [GGN] i aminotransferaza asparaginowa [AspAT] $>$ GGN lub bilirubina całkowita $>$ 1 do 1,5 x GGN i każda wartość AspAT), umiarkowanymi (bilirubina całkowita $>$ 1,5 do 3 x GGN i każda wartość AspAT) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $>$ 3 x GGN i każda wartość AspAT) nie jest zalecane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i więcej nie zaleca się dostosowania dawki (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pralsetynibu w grupie pacjentów w wieku poniżej 18 lat z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP. Żadne dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Gavreto jest przeznaczony do stosowania doustnego. Pacjenci powinni połykać kapsułki w całości popijając szklanką wody, na pusty żołądek. Nie powinno się spożywać pokarmu na co najmniej dwie godziny przed i przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu pralsetynibu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie płuc/ILD

Zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne przypadki zapalenia płuc/ILD u pacjentów, którzy otrzymywali pralsetynib w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). Z badań klinicznych wykluczono pacjentów, u których wystąpiły kliniczne objawy zapalenia płuc lub ILD.

Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego kontaktu z przedstawicielem zawodu medycznego w celu zgłoszenia nowych lub pogarszających się objawów oddechowych.

Pacjentów, u których wystąpiły ostre lub pogarszające się objawy oddechowe wskazujące na zapalenie płuc/ILD (np. duszności, kaszel i gorączka), należy zbadać pod kątem wykluczenia innych potencjalnych przyczyn. Jeśli podejrzewany jest związek zapalenia płuc/ILD z pralsetynibem, dawkowanie produktu leczniczego Gavreto powinno zostać przerwane, zmniejszone lub trwale zakończone na podstawie nasilenia potwierdzonych przypadków zapalenia płuc/ILD (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych pralsetynibem w badaniach klinicznych obserwowano występowanie nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.8). Nadciśnienie tętnicze związane z terapią było najczęściej leczone za pomocą leków przeciwnadciśnieniowych.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Gavreto u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Istniejące wcześniej nadciśnienie tętnicze należy odpowiednio kontrolować przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gavreto. Monitorowanie ciśnienia krwi jest zalecane po 1 tygodniu, a następnie co najmniej raz w miesiącu oraz zgodnie z zaleceniami klinicznymi. Należy rozpocząć lub odpowiednio dostosować terapię przeciwnadciśnieniową. Leczenie produktem leczniczym Gavreto należy przerwać, zmniejszyć dawkę lub trwale zakończyć w zależności od nasilenia nadciśnienia tętniczego obserwowanego podczas leczenia produktem leczniczym Gavreto (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

U pacjentów, którzy otrzymywali pralsetynib w badaniach klinicznych, zgłaszano ciężkie przypadki zwiększenia aktywności transaminaz (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować aktywność AlAT i AspAT przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gavreto, co 2 tygodnie w trakcie pierwszych 3 miesięcy, następnie co miesiąc oraz zgodnie z zaleceniami klinicznymi. Na podstawie stopnia nasilenia aktywności transaminaz obserwowanego podczas terapii produktem leczniczym Gavreto leczenie powinno zostać przerwane, dawka zmniejszona lub trwale zakończone (patrz punkt 4.2).

Zdarzenia krwotoczne

Podczas stosowania produktu leczniczego Gavreto mogą wystąpić ciężkie, w tym śmiertelne, zdarzenia krwotoczne. U pacjentów, u których wystąpiło zagrażające życiu lub nawracające ciężkie krwawienie, należy trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego Gavreto (patrz punkt 4.2).

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Gavreto w badaniach klinicznych, obserwowano wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.8). Dlatego u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Gavreto wartość odstępu QT powinna być ≤ 470 ms i stężenie elektrolitów w surowicy powinno być w granicach normy. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gavreto oraz w jego trakcie należy skorygować hipokaliemię, hipomagnezemię i hipokalcemię. Należy monitorować elektrokardiogram (EKG) i stężenie elektrolitów w surowicy pod koniec pierwszego tygodnia i pierwszego miesiąca leczenia produktem leczniczym Gavreto, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, również w zależności od obecności innych czynników ryzyka (np. współistniejącej biegunki, wymiotów, nudności, jednoczesnego stosowania leków).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania pralsetynibu u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, jak również u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A4 lub produkty lecznicze, o których wiadomo, że są związane z wydłużeniem odstępu QT/QTc.

Stosowanie produktu leczniczego Gavreto może wymagać przerwania, modyfikacji dawki lub zaprzestania stosowania (patrz punkt 4.2).

Gruźlica

Gruźlica, głównie pozapłucna, była zgłaszana u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gavreto. Przed rozpoczęciem leczenia należy dokonać oceny pacjentów pod kątem występowania aktywnej i nieaktywnej („utajonej”) gruźlicy, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. U pacjentów z aktywną lub utajoną gruźlicą przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gavreto należy rozpocząć standardową terapię przeciwprątkową.

Interakcje lekowe

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Gavreto z połączeniem inhibitorów P-gp z silnymi inhibitorami CYP3A4, inhibitorami P-gp, silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 lub połączeniem P-gp i umiarkowanego inhibitora CYP3A4, ponieważ mogą one spowodować zwiększenie stężenia pralsetynibu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Gavreto z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4, ponieważ mogą one zmniejszyć stężenie pralsetynibu w osoczu (patrz punkt 4.2 i punkt 4.5).

Płodność i ciąża

Podczas leczenia produktem leczniczym Gavreto i przez co najmniej 1 tydzień po podaniu ostatniej dawki, mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną antykoncepcję obejmującą metodę barierową (patrz punkt 4.6).

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby unikały zajścia w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Gavreto. Podczas leczenia pralsetynibem u kobiet jest wymagana wysoce skuteczna niehormonalna metoda antykoncepcji, ponieważ pralsetynib może unieczynniać hormonalne środki antykoncepcyjne. Jeśli hormonalna metoda antykoncepcji jest nieunikniona, w połączeniu z metodą hormonalną musi zostać zastosowana prezerwatywa. Należy kontynuować

stosowanie skutecznej antykoncepcji przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w kapsułce twardej, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 i (lub) inhibitory P-gp

Inhibitory P-gp: Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 200 mg pralsetynibu i pojedynczej dawki 600 mg cyklosporyny (inhibitor P-gp i słaby-umiarkowany inhibitor CYP3A4) zdrowym uczestnikom zwiększyło $AUC_{0-\infty}$ pralsetynibu o 81%, a C_{max} o 48% w porównaniu z podaniem dawki 200 mg samego pralsetynibu.

Połączenie inhibitora P-gp z silnym inhibitorem CYP3A4: Jednoczesne podawanie 200 mg pralsetynibu raz na dobę z 200 mg itrakonazolu raz na dobę (inhibitor P-gp i silny inhibitor CYP3A4) zwiększało $AUC_{0-\infty}$ pralsetynibu o 251% i C_{max} o 84% w porównaniu z pralsetynibem stosowanym samodzielnie.

Jednoczesne podawanie pralsetynibu z inhibitorami P-gp i (lub) silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 może zwiększyć stężenie pralsetynibu w osoczu, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pralsetynibu. Należy unikać jednoczesnego podawania pralsetynibu z następującymi lekami (patrz punkt 4.4):

- połączeniem inhibitora P-gp i silnego inhibitora CYP3A4 (włączając, ale nie ograniczając się do ketokonazolu, itrakonazolu, kobicystatu, klarytromycyny, rytonawiru lub sakwinawiru)
- silnymi inhibitorami CYP3A4 (włączając, ale nie ograniczając się do telitromycyny, troleandomycyny, worykonazolu, cerytynibu, idelalazybu, nefazodonu, nelfinawiru lub soku z grejpfruta)
- umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (włączając, ale nie ograniczając się do aprepitantu, ciprofloksacyny, koniwaptanu, kryzotynibu, flukonazolu, fluwoksaminy, imatynibu, izawukonazolu lub tofisopamu)
- inhibitorami P-gp (włączając, ale nie ograniczając się do cyklosporyny, karwedilolu lub chinidyny)
- połączeniem inhibitora P-gp i umiarkowanego inhibitora CYP3A4 (włączając, ale nie ograniczając się do dronedaronu, diltiazemu, erytromycyny, werapamilu)

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania z którymkolwiek z wyżej wymienionych inhibitorów, należy zmniejszyć obecnie stosowaną dawkę pralsetynibu (patrz punkt 4.2).

Silne induktory CYP3A4

Jednoczesne podawanie pralsetynibu z silnymi induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenie pralsetynibu w osoczu, co może zmniejszać skuteczność pralsetynibu. Jednoczesne podawanie 400 mg pralsetynibu w pojedynczej dawce z 600 mg ryfampicyny raz na dobę (silny induktor CYP3A4) zmniejszało $AUC_{0-\infty}$ pralsetynibu o 68% i C_{max} o 30%. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania pralsetynibu z silnymi induktorami CYP3A4 (włączając, ale nie ograniczając się do karbamazepiny, fenytoiny, ryfabutyliny, ryfampicyny i ziela dziurawca [*Hypericum perforatum*]) (patrz punkt 4.4).

Wrażliwe substraty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 oraz MATE2-K o wąskim indeksie terapeutycznym

Jednoczesne podawanie pralsetynibu może zmieniać ekspozycję wrażliwych substratów enzymów CYP (CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C8) oraz transporterów (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 i MATE2-K). Należy unikać stosowania leków będących substratami tych enzymów CYP i transporterów o wąskim indeksie terapeutycznym (włączając, ale nie ograniczając się do cyklosporyny, paklitakselu i warfaryny).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja kobiet i mężczyzn

Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym, że pralsetynib może powodować uszkodzenia płodu (patrz punkt. 5.3).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gavreto należy zweryfikować stan ciążowy kobiet w wieku rozrodczym.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną niehormonalną antykoncepcję podczas leczenia i przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Gavreto (patrz punkt 4.4).

Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną antykoncepcję obejmującą metodę barierową podczas leczenia produktem leczniczym Gavreto i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Gavreto.

Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku zajścia w ciążę lub podejrzenia ciąży podczas stosowania produktu leczniczego Gavreto.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pralsetynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Na podstawie mechanizmu działania i wyników badań na zwierzętach pralsetynib może powodować uszkodzenia płodu, gdy jest podawany kobietom w okresie ciąży.

Nie należy stosować produktu leczniczego Gavreto w czasie ciąży, o ile stan kliniczny pacjentki nie wymaga leczenia pralsetynibem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy pralsetynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Karmienie piersią powinno zostać przerwane podczas leczenia produktem leczniczym Gavreto i na czas 1 tygodnia po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak danych z badań klinicznych dotyczących wpływu pralsetynibu na płodność.

Na podstawie nieklinicznych wyników badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, podczas leczenia pralsetynibem może dojść do upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3). Przed leczeniem mężczyźni i kobiety powinni zasięgnąć porady dotyczącej skutecznego zachowania płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Gavreto ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, ponieważ u pacjentów może wystąpić zmęczenie w trakcie leczenia produktem leczniczym Gavreto (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (53,0%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (49,1%), neutropenia (46,7%), ból mięśniowo-szkieletowy (44,4%), zaparcie (43,9%), zmęczenie (42,2%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (37,0%), leukopenia (37,0%) oraz nadciśnienie tętnicze (35,0%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc (15,6%), nieinfekcyjne zapalenie płuc (5,7%) oraz niedokrwistość (5,2%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (22,4%), neutropenia (21,1%), nadciśnienie tętnicze (17,6%), zapalenie płuc (15,4%) oraz limfopenia (17,4%).

Na podstawie danych z badań klinicznych zaobserwowano zależność ekspozycja-odpowiedź dla każdego działania niepożądanego Stopnia 3. lub 4. przy wyższej ekspozycji; z szybszym czasem wystąpienia działań niepożądanych przy wzrastającej ekspozycji na pralsetynib.

Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 46,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Gavreto. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi skutkującymi zmniejszeniem dawki były: neutropenia (15,6%), niedokrwistość (10,6%), limfopenia (7,2%), nieinfekcyjne zapalenie płuc (5,7%), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (5,2%), nadciśnienie tętnicze (4,8%), leukopenia (4,6%) oraz zmęczenie (4,1%).

Trwałe zakończenie stosowania z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 10,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Gavreto. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego zaprzestania stosowania produktu leczniczego Gavreto były zapalenie płuc i nieinfekcyjne zapalenie płuc (odpowiednio 2,6% i 2,2%).

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Populacja, u której oceniano bezpieczeństwo stosowania, obejmuje łącznie 540 pacjentów, w tym 281 pacjentów z zaawansowanym NDRP, a także pacjentów z innymi guzami litymi (w tym rakiem tarczycy z fuzją RET i rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET), którzy otrzymywali pralsetynib w dawce początkowej 400 mg, patrz punkt 5.1. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa we wszystkich wskazaniach.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Gavreto w badaniu ARROW (Tabela 3), na podstawie klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania określono z użyciem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są przedstawiane w kolejności malejącej częstości występowania i ciężkości.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane w badaniu ARROW (N=540) u pacjentów z zaawansowanym NDRP leczonych 400 mg produktu leczniczego Gavreto

Klasyfikacja układów i narządów / działania niepożądane	Kategoria częstości	Wszystkie stopnie %	Stopnie 3-4 %
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zapalenie płuc ¹	Bardzo często	22,4	13,1
Zakażenie dróg moczowych		14,8	4,4
Gruźlica ²	Niezbyt często	0,7	0,4
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość ³	Bardzo często	53,0	22,4
Neutropenia ⁴		46,7	21,1
Leukopenia ⁵		37,0	8,9
Limfopenia ⁶		26,9	17,4
Trombocytopenia ⁷		19,6	4,8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Hipokalcemia	Bardzo często	23,1	3,9
Hiperfosfatemia		17,4	0,2
Hipoalbuminemia		14,8	-
Hipofosfatemia		13,0	6,7
Hiponatremia		12,2	4,4
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy ⁸	Bardzo często	18,0	0,6
Zaburzenia smaku ⁹		16,7	-
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie tętnicze ¹⁰	Bardzo często	35,0	17,6
Krwotok ¹¹		20,6	3,9
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Kaszel ¹²	Bardzo często	28,1	0,6
Duszność		20,4	2,0
Nieinfekcyjne zapalenie płuc ¹³		12,2	3,3
Zaburzenia żołądka i jelit			
Zaparcie	Bardzo często	43,9	0,6
Biegunka		33,1	3,1
Nudności		19,6	0,2
Ból brzucha ¹⁴		17,8	1,5
Suchość błony śluzowej jamy ustnej		16,5	-
Wymioty		14,8	1,1
Zapalenie jamy ustnej ¹⁵		6,9	1,3
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej*	Bardzo często	49,1	6,9
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*		37,0	4,8
Hiperbilirubinemia ¹⁶		14,4	1,7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka ¹⁷	Bardzo często	19,1	-

Klasyfikacja układów i narządów / działania niepożądane	Kategoria częstości	Wszystkie stopnie %	Stopnie 3-4 %
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból mięśniowo-szkieletowy ¹⁸	Bardzo często	44,4	2,6
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi		16,7	7,6
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie ¹⁹	Bardzo często	42,2	4,1
Obrzęk ²⁰		31,5	0,2
Gorączka		27,8	1,5
Zaburzenia serca			
Wydłużenie odstępu QT ²¹	Często	5,2	0,4
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zwiększenie poziomu kreatyniny we krwi	Bardzo często	25,4	0,6
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Bardzo często	12,0	1,5

¹ w tym zapalenie płuc, zapalenie płuc o etiologii pneumocystis jiroveci, cytomegalowirusowe zapalenie płuc, atypowe zapalenie płuc, zakażenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie płuc o etiologii haemophilusowej, zapalenie płuc o etiologii grypowej, paciorkowcowe zapalenie płuc, zapalenie płuc o etiologii moraxella, zapalenie płuc o etiologii gronkowcowej, zapalenie płuc o etiologii pseudomonas, atypowe zapalenie płuc o etiologii mycobacterium, zapalenie płuc o etiologii legionellowej

² w większości przypadków odnotowano gruźlicę pozapłucną taką jak gruźlica węzłów chłonnych, gruźlica otrzewnej lub gruźlica nerek

³ w tym niedokrwistość, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zmniejszenie poziomu hemoglobiny, niedokrwistość aplastyczna

⁴ w tym zmniejszenie liczby neutrofili, neutropenia

⁵ w tym zmniejszenie liczby krwinek białych, leukopenia

⁶ w tym limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów

⁷ w tym trombocytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi

⁸ w tym ból głowy, napięciowy ból głowy

⁹ w tym brak odczuwania smaku, zaburzenia odczuwania smaku

¹⁰ w tym nadciśnienie tętnicze, zwiększenie ciśnienia krwi

¹¹ w tym 39 preferowanych terminów z wąskiego zakresu SMQ Haemorrhage (z wyłączeniem terminów laboratoryjnych) z wyłączeniem terminów związanych z inwazyjnym podaniem leku, terminów związanych z pęknięciem, rozsianą koagulopatią wewnątrznaczyniową, terminów związanych z krwotokami urazowymi oraz terminów związanych z krwotokami w czasie ciąży, porodu lub u noworodka

¹² w tym kaszel, kaszel z odkrztuszaniem

¹³ w tym nieinfekcyjne zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc

¹⁴ w tym ból brzucha, ból w nadbrzuszu

¹⁵ w tym zapalenie jamy ustnej, afty

¹⁶ w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemia, zwiększenie stężenia bilirubiny związanej, zwiększenie stężenia bilirubiny niezwiązanej

¹⁷ w tym wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, trądzikopodobne zapalenie skóry, rumień, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa, wysypka krostkowa, wysypka plamista, wysypka rumieniowa

¹⁸ w tym ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból mięśniowy, ból stawowy, ból kończyn, ból karku, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból kości, ból kręgosłupa, sztywność mięśniowo-szkieletowa

¹⁹ w tym astenia, zmęczenie

²⁰ w tym obrzęk, opuchlizna twarzy, opuchlizna obwodowa, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, obrzęk okołoczołowy, obrzęk powiek, uogólniony obrzęk, opuchlizna, obrzęk miejscowy

²¹ w tym wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zespół wydłużonego odstępu QT

* dodatkowo, zwiększenie aktywności transaminaz odnotowano u 3,7% (0,6% dla Stopni 3-4)

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD

Nieinfekcyjne zapalenie płuc oraz ILD wystąpiło u 12,2% z 540 pacjentów z NDRP lub innymi guzami litymi, włączonych do badania ARROW, którzy otrzymywali produkt leczniczy Gavreto (patrz punkt 4.4). Spośród pacjentów, u których wystąpiło nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD, mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 16,1 tygodnia.

Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD jako ciężkie działanie niepożądane zgłoszono u 5,7% pacjentów, w tym zdarzenia Stopnia 3. (2,8%), Stopnia 4. (0,6%) i jedno śmiertelne (Stopnia 5.) zdarzenie (0,2%).

W badaniach klinicznych większość pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem płuc Stopnia 1. lub 2. była w stanie kontynuować leczenie bez nawrotu nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD po przerwaniu dawkowania i zmniejszeniu dawki. Wstrzymanie dawkowania wystąpiło u 8,9%, zmniejszenie dawki u 5,7% oraz stałe zakończenie dawkowania z powodu ILD/nieinfekcyjnego zapalenia płuc u 2,2% pacjentów. Mediana czasu do wznowienia leczenia wyniosła 4,3 tygodnia.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze (w tym podwyższone ciśnienie tętnicze) występowało u 35,0% z 540 pacjentów z NDRP lub innymi guzami litymi, w tym zdarzenia Stopnia ≤ 2 u 17,4% pacjentów oraz Stopnia 3. u 17,6% pacjentów. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń Stopnia 4. lub 5. Spośród pacjentów, w których wystąpiło nadciśnienie tętnicze, mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 2,1 tygodnia.

Nadciśnienie tętnicze jako ciężkie działanie niepożądane zgłoszono u 1,3% wszystkich pacjentów (wszystkie zdarzenia Stopnia 3.).

Wstrzymanie dawkowania wystąpiło u 8,0% pacjentów, zmniejszenie dawki u 4,8% oraz jeden pacjent (0,2%) wymagał stałego zaprzestania podawania leku. Mediana czasu do ustąpienia objawów wyniosła 4,0 tygodnie.

Zwiększenie aktywności transaminaz

Zwiększenie aktywności AspAT wystąpiło u 49,1% z 540 pacjentów, w tym Stopnia 3. lub 4. u 6,9% pacjentów. Zwiększenie aktywności AlAT wystąpiło u 37,0% pacjentów, w tym zdarzenia Stopnia 3. lub 4. u 4,8% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zwiększenia aktywności AspAT wyniosła 2,1 tygodnia i 3,5 tygodnia dla zwiększonej aktywności AlAT.

Ciężkie działania niepożądane zwiększenia aktywności AspAT i AlAT zgłaszano odpowiednio u 0,7% i 0,6% pacjentów.

Wstrzymanie dawkowania z powodu zwiększenia aktywności AspAT lub AlAT wystąpiło odpowiednio u 5,0% i 3,9% pacjentów oraz zmniejszenie dawki odpowiednio u 2,0% i 1,5%. Żaden z pacjentów nie wymagał trwałego zaprzestania podawania. Mediana czasu do ustąpienia objawów wyniosła 6,0 i 5,1 tygodnia odpowiednio dla zwiększonych aktywności AspAT i AlAT.

Zdarzenia krwotoczne

Zdarzenia krwotoczne wystąpiły u 20,6% z 540 pacjentów, w tym zdarzenia Stopnia 3. u 3,7% pacjentów oraz zdarzenia Stopnia 4. lub śmiertelne (Stopnia 5.) wystąpiły u jednego pacjenta (0,2%).

Ciężkie krwotoczne działania niepożądane zgłaszano dla 3,9% pacjentów.

Siedemnastu pacjentów (3,1%) wymagało wstrzymania dawkowania. Zmniejszenie dawki lub stałe zakończenie dawkowania z powodu krwotoku wystąpiły odpowiednio u 0,4% i 0,2% pacjentów.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT wystąpiło u 5,2% z 540 pacjentów z NDRP lub innymi guzami litymi. U 2 pacjentów (0,4%) zdarzenie oceniono jako poważne. Większość pacjentów doświadczyło zdarzeń innych niż poważne, np. Stopnia 1. u 21 (3,9%) oraz Stopnia 2. u 5 (0,9%) pacjentów. U dwóch pacjentów (0,4%) wystąpiły zdarzenia wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie Stopnia 3., które u obu ustąpiły. Żaden przypadek wydłużenia odstępu QT nie był śmiertelny lub zagrażający życiu. U trzech pacjentów (0,6%) wystąpiło zdarzenie, które nie ustąpiło w momencie odcięcia danych. Dwóch pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w elektrokardiogramie wymagało zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia. Żadne zdarzenie związane z wydłużeniem odstępu QT nie prowadziło do trwałego zakończenia leczenia pralsetynibem.

Zakażenia

Zakażenia występowały powszechnie u 66,1% z 540 pacjentów w czasie mediany czasu leczenia wynoszącej 15,9 miesiąca. Najczęściej (>10%) zgłaszano zapalenie płuc i zakażenie dróg moczowych (odpowiednio 22,4% i 14,8%). Większość zakażeń miała łagodny przebieg (Stopień 1. lub 2.) i ustępowała; ciężkie zakażenia (Stopień ≥ 3 .) wystąpiły u 30,4% pacjentów (w tym zdarzenia śmiertelne odnotowano u 4,1%).

Zakażenia zgłoszone jako ciężkie wystąpiły u 18,5% pacjentów. Najczęstszą (>2%) poważną infekcją było zapalenie płuc (15,6%), następnie zakażenie dróg moczowych (3,7%) i sepsa (3,7%). Większość pacjentów, u których wystąpiła sepsa, zgłosiła jednocześnie zapalenie płuc lub zakażenie dróg moczowych.

Przerwanie dawkowania z powodu zakażeń wystąpiło u 12,8% pacjentów (głównie z powodu zapalenia płuc [10,9%] i zakażenia dróg moczowych [2,6%]). Z powodu zakażeń dawkę zmniejszono u 3,7% pacjentów (głównie z powodu zapalenia płuc [3,5%]). Trwałe zakończenie leczenia z powodu zakażeń było wymagane u 2,6% pacjentów (głównie z powodu zapalenia płuc [2,6%]).

Podeszły wiek

W badaniu ARROW (N=540), 30,9% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych. W porównaniu z młodszymi pacjentami (<65 lat), u większej liczby pacjentów w wieku ≥ 65 lat zgłaszano działania niepożądane prowadzące do stałego przerwania dawkowania (29,3% w porównaniu z 18,8%). Spośród powszechnie zgłaszanych zdarzeń występujących ze zwiększoną częstością u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 roku życia), nadciśnienie tętnicze wykazuje największą różnicę w porównaniu z pacjentami <65 roku życia. Przewiduje się jednak, że nadciśnienie tętnicze będzie występować częściej również w populacji osób starszych. Starsi pacjenci zgłaszali więcej działań niepożądanych Stopnia 3. i wyższych w porównaniu z młodszymi pacjentami (89,8% w porównaniu z 78,3%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Podczas badań klinicznych nad pralsetynibem nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Maksymalna dawka pralsetynibu badana klinicznie wynosi 600 mg doustnie raz na dobę. Działania niepożądane obserwowane przy tej dawce były zgodne z profilem bezpieczeństwa przy stosowaniu dawki 400 mg raz na dobę (patrz punkt 4.8).

Postępowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Gavreto. W przypadku podejrzenia przedawkowania, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Gavreto i wprowadzić leczenie wspomagające. Na podstawie dużej objętości dystrybucji pralsetynibu i szerokiej zdolności do wiązania z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa spowodowała znaczące usunięcie pralsetynibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EX23.

Mechanizm działania

Pralsetynib jest silnym inhibitorem kinazy białkowej, skierowanym wybiórczo na onkogenne fuzje RET (KIF5B-RET i CCDC6-RET). W przypadku NDRP fuzje RET są jednymi z głównych czynników onkogennych. W warunkach *in vitro* pralsetynib hamował kilka onkogennych RET fuzji kinaz silniej niż kinaz niedocelowych w stężeniach istotnych klinicznie, (np. z 81-krotną selektywnością w stosunku do VEGFR2). Pralsetynib wykazywał działanie przeciwnowotworowe w hodowlach komórkowych oraz modelach implantacji guzów zwierzęcych reprezentujących wiele typów nowotworów z omijającymi, onkogennymi fuzjami RET (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Zdolność pralsetynibu do wydłużania odstępu QT zbadano u 34 pacjentów z guzami litymi z fuzją RET, otrzymującymi 400 mg raz na dobę w dedykowanym badaniu cząstkowym EKG.

U pacjentów otrzymujących pralsetynib w badaniu ARROW zgłaszano wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.8). W związku z tym u pacjentów leczonych pralsetynibem może być wymagane przerwanie lub modyfikacja dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4.)

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Gavreto zbadano u pacjentów z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP w badaniu BLU-667-1101 (ARROW), wielośrodkowym, otwartym, wielokohortowym badaniu klinicznym fazy I/II bez randomizacji. Do badania włączono, w oddzielnych grupach, pacjentów z RET-dodatnim NDRP, który uległ progresji po chemioterapii na bazie platyny, jak również pacjentów, u których progresja wystąpiła po uprzedniej terapii innej niż oparta na platynie lub którzy nie byli uprzednio poddani terapii systemowej. Badanie trwało w momencie uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Od wszystkich pacjentów z NDRP wymagano obecności choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej, mierzalnej przy użyciu kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) wersja 1.1 (v1.1) oraz obecności fuzji RET potwierdzonej lokalnym testem (sekwencjonowaniem nowej generacji [ang. *Next Generation Sequencing*, NGS], hybrydyzacją fluorescencyjną *in situ* [ang. *fluorescence in situ hybridization*, FISH], innym). Włączono pacjentów z obecnością bezobjawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), w tym pacjentów stosujących steroidy w stałej lub malejącej dawce w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania. Protokół wykluczał pacjentów ze znaną pierwotną zmianą czynnika innego niż fuzje RET, pacjentów z zespołem przedłużonego odstępu QT lub *Torsades de pointes* w wywiadzie lub z

zespołem przedłużonego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, z klinicznymi objawami nieinfekcyjnego zapalenia płuc oraz wszelkimi wcześniejszymi lub trwającymi, klinicznie istotnymi stanami chorobowymi, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo pacjenta.

Pierwszorzędowym wskaźnikiem pomiaru skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR), według RECIST v1.1 oceniany przez Zślepiiony Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Blinded Independent Central Review*, BICR). Drugorzędowymi wskaźnikami pomiaru skuteczności były czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).

Ogólna populacja pacjentów z NDRP z fuzją RET

Grupa do analizy skuteczności składała się z 281 pacjentów z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP, leczonych dawką początkową 400 mg doustnie raz na dobę, w tym z 116, którzy nie byli uprzednio poddani leczeniu oraz 141, którzy otrzymywali poprzednio chemioterapię na bazie platyny. Od czasu ostatniego odcięcia danych klinicznych (4 marca 2022) mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 24,1 miesiąca.

Charakterystyka demograficzna 281 pacjentów była następująca: 54,1% kobiety, 46,3% rasy białej, 45,6% Azjaci, 3,6% Hiszpanie/Latynosi, mediana wieku wynosiła 60,0 lat (zakres: 26 do 87), z 37,4% pacjentów w wieku ≥ 65 lat. U większości pacjentów wyjściowy stan sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) wynosił 0 (29,5%) lub 1 (68,0%), rozpoznano u nich chorobę w fazie rozsiewu (98,6%), nigdy nie palili (62,6%) lub palili w przeszłości (33,1%) oraz rozpoznano u nich typ gruczolakoraka (96,8%). U 34,5% pacjentów obserwowano występowanie w przeszłości przerzutów do mózgu. U pacjentów, którzy otrzymywali poprzednio chemioterapię na bazie platyny (N=141), mediana wcześniejszej terapii systemowej wynosiła 2 (zakres 1-8). Oprócz chemioterapii na bazie platyny, u 40,4% stosowano uprzednio terapię anty-PD-1/PD-L1, u 27,7% inhibitory wielokinazowe (ang. *multikinase inhibitors*, MKI), a 48,9% otrzymało wcześniejszą radioterapię. 15,5% pacjentów uprzednio niepoddanych terapii systemowej (N=116) otrzymało wcześniejszą radioterapię. Fuzje RET wykryto u 75,8% pacjentów przy użyciu NGS (36,7% próbek tkanek, 15,7% próbek osocza, 23,5% nieznanych), 15,3% przy użyciu FISH, 6,0% nieznanych i 2,8% przy użyciu innych metod. Najczęstszymi partnerami fuzyjnymi RET były KIF5B (70,1%) oraz CCD6 (17,8%).

Wyniki skuteczności podsumowano w Tabeli 4. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 1,8 miesiąca dla populacji ogólnej (zakres 0,9-20,5 miesięcy), jak również dla pacjentów otrzymujących wcześniej chemioterapię na bazie platyny (zakres 1,3-11,4 miesięcy) oraz u pacjentów uprzednio niepoddanych terapii (zakres 0,9-20,5 miesięcy).

Tabela 4. Wyniki skuteczności dla RET-dodatniego zaawansowanego NDRP (ARROW) (grupa do analizy skuteczności)

Parametr oceny skuteczności	Ogółem (N=281)	Poddani uprzednio chemioterapii na bazie platyny (N=141)	Poddani uprzednio terapii systemowej nieopartej na platynie (N=24)	Uprzednio niepoddani terapii (N=116)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)^a (95% CI)	65,8% (60,0%; 71,4%)	59,6% (51,0%; 67,7%)	70,8% (48,9%; 87,4%)	72,4% (63,3%; 80,3%)
Odpowiedź całkowita, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Odpowiedź częściowa, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	N=185	N=84	N=17	N=84
DOR, mediana (95% CI) w miesiącach	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; NR)	13,4 (9,4; 23,1)
Pacjenci z DOR ≥ 6 miesięcy ^b , %	79,5%	81,0%	94,1%	75,0%

NR= nie osiągnięty

^a Potwierdzony ogólny wskaźnik odpowiedzi oceniany przez BICR

^b Obliczony na podstawie odsetka respondentów, których obserwowany czas trwania odpowiedzi wynosi co najmniej 6 miesięcy lub więcej

Nie zaobserwowano istotnej klinicznie różnicy w skuteczności u pacjentów z partnerem fuzyjnym KIF5B lub CCDC6. Wskaźniki odpowiedzi oceniane przez BICR wynosiły: ORR= 68,5% (95% CI: 61,5; 74,9) u 197 pacjentów z partnerem fuzyjnym KIF5B; oraz ORR= 72,0% (95% CI: 57,5; 83,8) u 50 pacjentów z partnerem fuzyjnym CCDC6.

W grupie do analizy skuteczności ORR w OUN według oceny centralnej (zgodnie z RECIST v1.1) wynosił 53,3% (95% CI: 26,6; 78,7), 3 pacjentów (20,0%) uzyskało CR (ang. *complete response*, całkowita odpowiedź), a 5 pacjentów (33,3%) uzyskało PR (ang. *partial response*, częściowa odpowiedź).

Populacja osób w podeszłym wieku

W badaniu ARROW (N=540) 30,9% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w farmakokinetyce, bezpieczeństwie i skuteczności w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Populacja dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedłożenia wyników badań produktu leczniczego Gavreto we wszystkich podzbiorach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka płuc (drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuc) (informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów C_{max} oraz AUC pralsetynibu zwiększają się niejednoznacznie w zakresie dawek 60 mg do 600 mg raz na dobę (0,15 do 1,5-krotności zalecanej dawki); u zdrowych ochotników farmakokinetyka była liniowa w zakresie dawek 200 oraz 400 mg. Stężenia pralsetynibu w osoczu osiągały stan stacjonarny w czasie 3 do 5 dni.

W zalecanej dawce 400 mg raz na dobę na czczo, średnie C_{max} pralsetynibu w stanie stacjonarnym wynosiło 2840 ng/ml oraz średnia powierzchnia pola pod krzywą stężenia do czasu w stanie stacjonarnym (AUC_{0-24h}) wynosiła 40100 h•ng/ml. Średni wskaźnik akumulacji wynosił ~2-krotności po powtórnych dawkowaniu.

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{max}) mieściła się w zakresie od 2,0 do 4,0 godzin po podaniu pojedynczych dawek 60 mg do 600 mg pralsetynibu (0,15 do 1,5-krotności zalecanej dawki). Biodostępność bezwzględna pralsetynibu nie została określona.

Wpływ pokarmu

Po podaniu pojedynczej dawki 200 mg produktu leczniczego Gavreto z wysokotłuszczowym posiłkiem (około 800 do 1000 kalorii, z czego 50 do 60% kalorii z tłuszczu), średnie (90% CI) C_{max} pralsetynibu zwiększyło się o 104% (65%, 153%), średnie AUC_{0-6} zwiększyło się o 122% (96%, 152%) oraz mediana T_{max} uległa opóźnieniu z 4 do 8,5 godziny w porównaniu do wartości na czczo.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji pralsetynibu w stanie stacjonarnym wynosi 255 l. Stopień wiązania pralsetynibu z białkami osocza wynosi 97,1% i zależy od stężenia. Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,6 do 0,7.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* pralsetynib jest metabolizowany głównie przy udziale CYP3A4 oraz UGT1A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2D6 oraz CYP1A2.

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki około 310 mg pralsetynibu znakowanego radioaktywnie, metabolity pralsetynibu po utlenieniu (M531, M453, M549b) i glukuronidacji (M790) zostały wykryte w ilościach niewielkich do śladowych (~5%).

Eliminacja

Średni okres półtrwania pralsetynibu w fazie eliminacji w osoczu wynosił 13,4 godziny po podaniu pojedynczej dawki 400 mg (zalecana dawka) pralsetynibu i 17,9 godziny po podaniu dawek wielokrotnych 400 mg pralsetynibu.

Pozorny klirens (CL/F) pralsetynibu w stanie stacjonarnym wynosi 9,9 l/h.

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki pralsetynibu znakowanego radioaktywnie, 72,5% dawki radioaktywnej odzyskano w kale (66% w postaci niezmienionej) i 6,1% w moczu (4,8% w postaci niezmienionej).

Badania *in vitro* z substratami CYP

Badania *in vitro* wskazują, że pralsetynib jest zależnym od czasu inhibitorem CYP3A4/5 w stężeniach istotnych klinicznie. Pralsetynib może mieć potencjał do hamowania lub indukowania CYP2C8, CYP2C9 oraz CYP3A4/5 w stężeniach istotnych klinicznie.

Badania *in vitro* z transporterami leków

Badania *in vitro* wskazują, że pralsetynib może mieć potencjalny wpływ hamujący na białka P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 oraz MATE2-K w stężeniach istotnych klinicznie. Ponadto badania *in vitro* wskazują, że pralsetynib może być potencjalnym substratem P-gp w stężeniach istotnych klinicznie (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Na podstawie analizy PK populacji nie zaobserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce pralsetynibu w zależności od wieku (19 do 87 lat), płci, rasy (biała, czarna, azjatycka), masy ciała (34,9 do 128 kg), łagodnej niewydolności wątroby lub łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek (CL_{CR} 30 do 89 ml/min określony przez Cockcrofta-Gaulta). W związku z tym nie ma potrzeby modyfikacji dawki u wyżej wymienionych, szczególnych grup pacjentów. Wpływ ciężkiej niewydolności nerek (CL_{CR} 15 do 29 ml/min), schyłkowej choroby nerek (CL_{CR} < 15 ml/min) na farmakokinetykę pralsetynibu nie jest znany (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 200 mg pralsetynibu, maksymalna ekspozycja na pralsetynib była podobna u uczestników z umiarkowaną czynnością wątroby (w skali Childa-Pugha) w porównaniu do uczestników z prawidłową czynnością wątroby, przy czym stosunek średnich geometrycznych (ang. *Geometric Means Ratio*, GMR) (90% CI) wynosił 98,6% (59,7; 163) dla C_{max} i 112% (65,4; 193) dla $AUC_{0-\infty}$. U uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (w skali Childa-Pugha) wartość $AUC_{0-\infty}$ była podobna do wartości u uczestników z prawidłową czynnością wątroby (85,8% [51,1; 144]). C_{max} było nieco mniejsze u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, a C_{max} GMR wynosił 67,9% (35,3; 131). Wartości niezwiązanego C_{max} ($C_{max,u}$) i $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty,u}$) były nieznacznie wyższe u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (w skali Childa-Pugha) w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby, przy czym $C_{max,u}$ GMR wynosił 129% (70,4; 236) oraz $AUC_{0-\infty,u}$ GMR 163% (98,7; 268). Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy C_{max} lub $AUC_{0-\infty}$ a całkowitym wynikiem w skali Childa-Pugha, ani między elementami skali Childa-Pugha. Podobne wyniki dotyczące farmakokinetyki uzyskano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby sklasyfikowanymi według kryteriów NCI-ODWG.

Dlatego też nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności dawek wielokrotnych

W badaniach trwających do 13 tygodni prowadzonych na szczurach i małpach cynomolgus, pierwotne wyniki badań przy narażeniu podobnym do narażenia u ludzi w stanie stacjonarnym (AUC) przy dawce 400 mg raz na dobę u chorych z zaawansowanym NDRP, obejmowały dysplazję nasadową u szczurów (2-krotna przewaga) oraz skutki hematologiczne (1-krotna przewaga) u obu gatunków. Dodatkowe niekorzystne wyniki badań przy większym narażeniu obejmują zmiany zwyrodnieniowe w męskich i żeńskich narządach rozrodczych (2-krotna przewaga) oraz zwiększenie stężenia fosforu we krwi z odpowiadającą mu mineralizacją w tkankach miękkich u szczurów (≥ 2 -krotna przewaga), a także krwotok z mięśnia sercowego u szczurów (4,4-krotna przewaga). Podwyższone ciśnienie tętnicze obserwowano u szczurów po podaniu pojedynczej dawki 25 mg/kg (2-krotnie). W badaniach trwających 13 tygodni, narażenie na pralsetynib, przy którym nie obserwowano działań niepożądanych (ang. *No-Observed-Adverse-Effect Level*, NOAEL), wynosiło 10 mg/kg/dobę u obu gatunków, co odpowiadało narażeniu (AUC) o przewadze 1-krotnej w stosunku do narażenia u człowieka.

Nie istnieje dowód na wywoływanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych u obu gatunków w dawkach sięgających dawki NOAEL 10 mg/kg (0,9-krotna przewaga) w odniesieniu do narażenia miejscowego

i toksyczności. Przy zastosowaniu wyższych dawek u małp zaobserwowano owrzodzenia żołądkowo-jelitowe.

Embriotoksyczność/Teratogenność

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu podawanie pralsetynibu szczurom w okresie organogenezy wywoływało działanie teratogenne i embriotoksyczne przy narażeniu niższym niż narażenie kliniczne u człowieka w stanie stacjonarnym (AUC) przy dawce 400 mg raz na dobę. Zniekształcenia, w tym narządów wewnętrznych (głównie nerek i moczowodu) oraz szkieletu (kręgowce, żeber, chrząstki żebrowej oraz nieprawidłowości wewnątrzkręgowce) obserwowano przy około 0,2-krotności narażenia u człowieka. Utrata poimplantacyjna wystąpiła przy 0,5-krotności narażenia człowieka i wzrosła do częstości 100% przy 1,5-krotności narażenia człowieka.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W dedykowanym badaniu płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego przeprowadzonym u leczonych samców szczurów połączonych w pary z leczonymi samicami szczurów, pralsetynib nie miał wpływu na wyniki krycia samców i samic ani na zdolność do zajścia w ciążę. Jednakże, zgodnie z wynikami badania toksykologicznego rozwoju embrionalno-płodowego, utrata poimplantacyjna nastąpiła przy dawce zaledwie 5 mg/kg (około 0,3-krotnego narażenia u człowieka [AUC] przy klinicznej dawce 400 mg na podstawie danych toksykokinetycznych z 13-tygodniowego badania toksykologicznego szczurów). Przy dawce 20 mg/kg (około 2,5-3,6-krotnego narażenia u człowieka) u 82% samic szczurów miot uległ resorpcji z 92% utratą po implantacji (wczesna resorpcja). W oddzielnym badaniu płodności i wczesnego rozwoju zarodka, w którym samce szczura otrzymujące pralsetynib były kojarzone z nieleczonymi samicami szczura, wewnątrzmaciczne przeżycie zarodków (średnie proporcje miotu w przypadku utraty poimplantacyjnej oraz średnia liczba i proporcje miotu żywych zarodków) nie podlegały wpływowi pralsetynibu podawanego samcom w dawce 20 mg/kg mc. (około 1,4-krotność ekspozycji u ludzi (AUC) po podaniu dawki klinicznej 400 mg w oparciu o dane toksykokinetyczne zgromadzone w tym badaniu). Ponadto, w tym badaniu nie obserwowano związanego z pralsetynibem wpływu na sprawność reprodukcyjną samców (parzenie się, płodność i wskaźniki ciąży).

W 13-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych u samców szczurów stwierdzono mikroskopowe dowody na zwyrodnienie/atrofię cewek w jądrze z drugorzędowymi szczątkami komórkowymi i zmniejszoną ilością plemników w świetle najądrza, co korelowało z niższymi średnimi masami jąder i najądrzy oraz całościową obserwacją miękkich i małych jąder. Samice szczurów wykazały zwyrodnienie ciała żółtego w jajniku. W przypadku obu płci skutki te obserwowano przy dawkach pralsetynibu ≥ 10 mg/kg/dobę, około 0,9-krotnego narażenia u człowieka (na podstawie AUC) przy dawce klinicznej 400 mg.

W 13-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej u małp w dawce do 10 mg/kg/dobę (w przybliżeniu 1-krotne narażenie u człowieka przy dawce 400 mg raz na dobę) nie odnotowano żadnych zmian w narządach rozrodczych.

Genotoksyczność i kancerogenność

Pralsetynib nie wykazywał działania mutagennego *in vitro* w teście mutacji powrotnych (Amesa) na komórkach bakteryjnych oraz dał negatywny wynik w badaniu aberracji chromosomowych na ludzkich limfocytach *in vitro* jak i testach mikrojądrowych szpiku kostnego szczurów *in vivo*.

Nie przeprowadzono badań kancerogenności z pralsetynibem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Korpus kapsułki

Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia przeżelowana
Sodu wodorowęglan
Kwas cytrynowy
Magnezu stearynian

Wieczko kapsułki

Błękit brylantowy FCF (E133)
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz drukarski

Szelak
Glikol propylenowy (E1520)
Potasu wodorotlenek
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci (polipropylenowym) i zafoliowaną indukcyjnie wkładką uszczelniającą oraz saszetką ze środkiem suszącym (żel krzemionkowy).

Wielkości opakowań: 60, 90, 120 kapsulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 listopada 2021
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 4 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pralsetynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki badania BLU-667-2303, otwartego badania III fazy z randomizacją nad pralsetynibem w porównaniu ze standardową terapią pierwszej linii stosowaną w leczeniu RET-dodatniego rozsialego NDRP.	31 grudnia 2026

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I FLOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gavreto 100 mg kapsułki twarde
pralsetynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg pralsetynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 kapsułek twardych
90 kapsułek twardych
120 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać saszetki ze środkiem suszącym znalezionej w butelce

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1555/001 60 kapsułek twardych
EU/1/21/1555/002 90 kapsułek twardych
EU/1/21/1555/003 120 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

gavreto 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gavreto 100 mg kapsułki twarde
pralsetynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg pralsetynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych
90 kapsułek twardych
120 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać saszetki ze środkiem suszącym znalezionej w butelce

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

logo Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1555/001 60 kapsulek twardych
EU/1/21/1555/002 90 kapsulek twardych
EU/1/21/1555/003 120 kapsulek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Gavreto 100 mg kapsułki twarde pralsetynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Gavreto i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Gavreto
3. Jak stosować lek Gavreto
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Gavreto
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Gavreto i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Gavreto

Gavreto jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną pralsetynib.

W jakim celu stosuje się lek Gavreto

Gavreto jest stosowany do leczenia dorosłych z zaawansowanymi stadiami raka płuca nazywanego "niedrobnokomórkowym rakiem płuca" ("NDRP"), który charakteryzuje się specyficzną rearanżacją w genie zwanym RET (ang. *Rearranged During Transfection*, RET), jeśli pacjent nie był wcześniej leczony innym lekiem z grupy inhibitorów RET.

Jak działa lek Gavreto

U pacjentów, u których rak jest spowodowany zmienionym genem RET, zmiana w genie powoduje, że organizm wytwarza nieprawidłowe białko zwane białkiem fuzyjnym RET, co może prowadzić do niekontrolowanego wzrostu komórek i raka. Lek Gavreto blokuje działanie białek fuzyjnych RET i może pomóc spowolnić lub powstrzymać rozwój raka płuca. Może to również pomóc w zmniejszeniu wielkości raka.

W przypadku dodatkowych pytań dotyczących działania leku Gavreto lub odpowiedzi na pytanie dlaczego ten lek został zalecony, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Gavreto

Kiedy nie przyjmować leku Gavreto

- jeśli pacjent ma uczulenie na pralsetynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Gavreto należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- jeśli u pacjenta wystąpiły w przeszłości choroby płuc lub problemy z oddychaniem inne niż rak płuca
- jeśli u pacjenta wystąpiło wysokie ciśnienie krwi
- jeśli u pacjenta wystąpiły choroby wątroby
- jeśli u pacjenta wystąpiły krwawienia
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła gruźlica lub jeśli pacjent miał bliski kontakt z osobą chorującą na gruźlicę obecnie lub w przeszłości. Lekarz może przeprowadzić badania, aby sprawdzić, czy pacjent choruje na gruźlicę.

Lek Gavreto może powodować działania niepożądane, o których należy niezwłocznie powiadomić lekarza:

- **stan zapalny płuc (zapalenie płuc).** W trakcie leczenia lek Gavreto może powodować ciężki, zagrażający życiu lub śmiertelny obrzęk (zapalenie) płuc. Objawy te mogą być podobne do objawów raka płuca. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza o wszelkich nowych lub pogarszających się objawach, takich jak trudności w oddychaniu, skrócenie oddechu lub kaszel z obecnością lub bez śluzu lub gorączka.
- **wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze).** Lek Gavreto może zwiększyć częstość występowania wysokiego ciśnienia krwi. Lekarz będzie monitorował ciśnienie krwi przed rozpoczęciem leczenia, następnie po upływie 1 tygodnia leczenia, a następnie w zależności od potrzeb. Jeśli u pacjenta wystąpi wysokie ciśnienie krwi, które nie jest właściwie kontrolowane przy pomocy leków przeciwnadciśnieniowych, należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ przed rozpoczęciem terapii lekiem Gavreto istotne jest upewnienie się, że ciśnienie krwi jest pod kontrolą.
- **uszkodzenie wątroby (zwiększenie aktywności transaminaz).** Lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem leczenia, następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie w zależności od potrzeb. Ich celem jest sprawdzenie czy podczas przyjmowania leku Gavreto nie wystąpiły u pacjenta problemy z wątrobą. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z następujących objawów należy niezwłocznie powiadomić lekarza: żółtce skóry lub białek oczu, ból po prawej stronie brzucha, ciemny mocz, swędząca skóra, uczucie mniejszego głodu niż zazwyczaj, nudności lub wymioty, uczucie zmęczenia, krwawienia lub łatwiejsze niż zwykle powstawanie siniaków.
- **krwawienia.** W trakcie leczenia lekiem Gavreto może wystąpić ciężkie krwawienie. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z następujących objawów należy niezwłocznie powiadomić lekarza: wymioty krwią lub wymioty, które wyglądają jak ziarna kawy, odkrztuszanie krwi lub skrzepów krwi, różowy lub brązowy mocz, czerwone lub czarne (wyglądające jak smoła) stolce, nietypowe krwawienie lub zasinienie skóry, krwawienie miesiączkowe, które jest bardziej obfite niż zwykle, nietypowe krwawienie z pochwy, częste krwawienia z nosa, senność lub trudności z przebudzeniem.
- **nieprawidłowości w badaniu EKG.** Lek Gavreto może powodować nieprawidłowości w badaniu EKG. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gavreto oraz w trakcie jego trwania pacjent będzie miał wykonane badanie EKG. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent będzie odczuwał zawroty głowy lub doświadczy kołatania serca, ponieważ mogą to być objawy nieprawidłowości w badaniu EKG.

Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania leku Gavreto. Więcej informacji patrz punkt 4 Działania niepożądane.

Dzieci i młodzież

Lek Gavreto nie był badany u dzieci i młodzieży. Nie podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Gavreto a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Gavreto może mieć wpływ na sposób działania innych leków, a niektóre inne leki mogą wpływać na sposób działania leku Gavreto.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę przed przyjęciem leku Gavreto w przypadku stosowania któregośkolwiek z następujących leków:

Następujące leki mogą zwiększać stężenie leku Gavreto we krwi:

- niektóre leki stosowane w leczeniu AIDS lub HIV (takie jak rytonawir, sakwinawir, kobicystat)
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń. Dotyczy to leków stosowanych w leczeniu zakażeń grzybiczych (leków przeciwgrzybiczych takich jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol) i leków stosowanych w leczeniu pewnych typów zakażeń bakteryjnych (antybiotyków takich jak klarytromycyna, erytromycyna)
- niektóre leki stosowane w leczeniu depresji (takie jak fluwoksamina, nefazodon)
- niektóre leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi i nieregularnego rytmu serca (takie jak werapamil, diltazem)

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku Gavreto:

- leki hamujące napady drgawkowe (leki przeciwpadaczkowe takie jak fenytoina lub karbamazepina)
- leki stosowane w leczeniu gruźlicy (takie jak ryfampicyna, ryfabutyna)
- ziele dziurawca, lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji

Lek Gavreto może wpływać na działanie innych leków, w tym:

- cyklosporyny
- paklitakselu
- warfaryny

Wymienione tu leki mogą nie być jedynymi, które mogą wchodzić w interakcję z lekiem Gavreto.

Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem któregośkolwiek z leków.

Stosowanie leku Gavreto z jedzeniem i piciem

W trakcie leczenia lekiem Gavreto należy unikać picia soku grejpfrutowego i jedzenia grejpfrutów lub gorzkich pomarańczy.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Antykoncepcja u kobiet:

W czasie przyjmowania leku należy unikać zajścia w ciążę. Pacjentki zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (na przykład antykoncepcję podwójnej bariery, taką jak prezerwatywa oraz krążek maciczny) podczas leczenia i co najmniej przez 2 tygodnie po

zaprzestaniu leczenia. Lek Gavreto może zmniejszyć skuteczność hormonalnych metod antykoncepcji (na przykład tabletki antykoncepcyjnej); z tego powodu hormonalne leki antykoncepcyjne nie mogą być uznane za wysoce skuteczne. W przypadku gdy nie można uniknąć zastosowania antykoncepcji hormonalnej, musi ona być stosowana w połączeniu z przerwywatywą.

Antykoncepcja u mężczyzn:

Pacjenci, których partnerki są zdolne do zajścia w ciążę, muszą stosować skuteczną antykoncepcję obejmującą metodę barierową podczas leczenia oraz przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia.

Należy porozmawiać z lekarzem na temat właściwych metod antykoncepcji dla pacjenta lub pacjentki i jego partnera lub partnerki.

Ciąża:

Lek ten nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży, chyba że jest to absolutnie konieczne. Należy unikać zajścia w ciążę podczas stosowania tego leku, ponieważ może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Lekarz poinformuje pacjentkę o potencjalnym ryzyku związanym z przyjmowaniem leku Gavreto w czasie ciąży.

Przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem lekarz może sprawdzić czy pacjentka jest w ciąży.

Karmienie piersią:

Należy poinformować lekarza jeśli pacjentka karmi lub planuje karmić piersią. Nie wiadomo czy lek Gavreto przenika do mleka ludzkiego. Nie należy karmić piersią podczas stosowania tego leku i przez co najmniej tydzień po zastosowaniu ostatniej dawki. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszej metody karmienia dziecka w tym czasie.

Płodność:

Istnieje prawdopodobieństwo, że lek może trwale wpłynąć na zdolność do posiadania dzieci. Przed przyjęciem leku Gavreto należy porozmawiać z lekarzem na temat zachowania spermy lub komórek jajowych.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Gavreto może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Lek Gavreto może powodować uczucie zmęczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać ciężkich maszyn do czasu ustąpienia objawów. Należy porozmawiać z lekarzem na temat możliwości prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Lek Gavreto zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej kapsułce twardej co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Gavreto

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to 400 mg (4 kapsułki) przyjmowane doustnie raz na dobę.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lekarz może zmienić dawkę leku, tymczasowo lub stale przerwać leczenie. Nie należy zmieniać dawki i przerywać stosowania leku Gavreto bez konsultacji z lekarzem.

Lek Gavreto jest przeznaczony do stosowania doustnego. Należy połykać kapsułki w całości, popijając wodą, na pusty żołądek. Nie należy spożywać posiłku na co najmniej dwie godziny przed i przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu leku Gavreto.

W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki leku Gavreto nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Należy przyjąć zaplanowaną dawkę leku Gavreto następnego dnia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Gavreto

W razie przypadkowego zastosowania zbyt dużej ilości kapsułek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Pacjent może wymagać opieki lekarskiej.

Pominięcie zastosowania leku Gavreto

W przypadku pominięcia dawki leku Gavreto należy przyjąć lek niezwłocznie po uświadomieniu sobie tego faktu tego samego dnia. Należy przyjąć zaplanowaną dawkę leku Gavreto następnego dnia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższe działania niepożądane

Pewne działania niepożądane mogą być ciężkie. Należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia następujących działań niepożądanych (patrz także punkt 2):

- Nowe lub pogarszające się objawy w postaci trudności w oddychaniu, skrócenia oddechu lub kaszlu z obecnością lub bez śluzu lub gorączki – objawy mogą być podobne do objawów raka płuca (możliwe objawy stanu zapalnego płuc – zapalenia płuc). W trakcie leczenia lek Gavreto może powodować nasilony, zagrażający życiu lub śmiertelny obrzęk (stan zapalny) płuc.
- Wysokie ciśnienie tętnicze.
- Zażółcenie skóry lub białek oczu, ból po prawej stronie brzucha, ciemny mocz, swędząca skóra, odczucie mniejszego głodu niż zazwyczaj, nudności i wymioty, uczucie zmęczenia, łatwiejsze niż zazwyczaj krwawienie lub powstawanie siniaków (potencjalne objawy problemów z wątrobą).
- Krwawienie z objawami takimi jak odkrztuszanie krwi.

Inne działania niepożądane:

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Zakażenie płuc
- Zakażenie pęcherza
- Badanie krwi wykazujące spadek liczby czerwonych krwinek
- Badanie krwi wykazujące spadek liczby pewnego typu białych krwinek (np. Neutrofili, limfocytów, itp.)
- Mała liczba płytek krwi
- Badanie krwi wykazujące zmniejszenie ilości składników mineralnych we krwi
- Zmienione odczuwanie smaku
- Ból głowy

- Zwiększone ciśnienie krwi
- Krwawienie
- Zapalenie płuc
- Kaszel
- Skrócenie oddechu
- Zaparcie
- Biegunka
- Suchość oczu, ust i skóry
- Ból brzucha
- Wymioty
- Zażółcenie skóry i oczu
- Wysypka
- Ból kości lub mięśni
- Brak energii
- Obrzęki (np. Stóp, kostek, twarzy, oka, stawów)
- Gorączka
- Badania krwi wykazujące zmienione ilości substancji wytwarzanej przez wątrobę (aminotransferazy asparaginowej, aminotransferazy alaninowej, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny)
- Badanie krwi wykazujące podwyższone stężenie substancji istotnej do oceny funkcjonowania nerek (kreatyniny)
- Badanie krwi wykazujące zwiększoną aktywność enzymu istotnego do funkcjonowania mięśni we krwi (fosfokinaza kreatynowa)

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Ból podczas połykania oraz owrzodzenia w jamie ustnej
- Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie

Nierzbyt często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- Gruźlica

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Gavreto

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli pacjent zauważy, że butelka jest uszkodzona lub nosi ślady otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Gavreto

- Substancją czynną leku jest pralsetynib. Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg pralsetynibu.
- Pozostałe składniki to:
 - Korpus kapsułki zawiera: hypromelozę, celulozę mikrokrystaliczną, skrobię preżelowaną, sodu wodorowęglan, kwas cytrynowy i magnezu stearynian (patrz punkt 2 „Lek Gavreto zawiera sól”).
 - Wieczko kapsułki zawiera: błękit brylantowy FCF (E133), hypromelozę i tytanu dwutlenek (E171).
 - Tusz drukarski zawiera: szelak, glikol propylenowy (E1520), potasu wodorotlenek i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek Gavreto i co zawiera opakowanie

Lek Gavreto 100 mg kapsułki twarde ma postać jasnoniebieskich, nieprzezroczystych kapsułek twardych z nadrukowanymi białym tuszem „BLU-667” na korpusie kapsułki i „100 mg” na wieczku kapsułki.

Lek Gavreto jest dostępny w plastikowej butelce z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierającej 60, 90 lub 120 kapsułek twardych i saszetkę ze środkiem suszącym. Każde pudełko zawiera jedną butelkę.

Saszetkę z substancją suszącą należy przechowywać w butelce. Substancja susząca jest materiałem pochłaniającym wilgoć wypełniającym małą saszetkę w celu ochrony kapsułek przed wilgocią.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu