

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Gavreto 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg pralsetiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula.

Svetlo modre, motne trde kapsule velikosti 0 (dolge 22 mm in široke 7 mm), ki imajo z belim črnilom na telesu kapsule natisnjeno oznako "BLU-667" in na pokrovcu kapsule oznako "100 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Gavreto je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredujočim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) s preureditvijo gena RET (*rearranged during transfection*), ki predhodno še niso bili zdravljeni z zaviralcem RET.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem onkoloških zdravil.

Izbira bolnikov za zdravljenje napredujočega NDRP s preureditvijo gena RET mora temeljiti na validirani testni metodi.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek pralsetiniba je 400 mg enkrat na dan na prazen želodec (glejte Način uporabe). Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih neželenih učinkov.

Če bolnik po uporabi odmerka pralsetiniba bruha, naj ne vzame dodatnega odmerka, ampak naj nadaljuje šele z naslednjim predvidenim odmerkom.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek pralsetiniba, mora izpuščeni odmerek nadomestiti čim prej isti dan. Z redno dnevno shemo jemanja pralsetiniba mora nadaljevati naslednji dan.

Prilagoditve odmerka v primeru neželenih učinkov

Za obvladanje neželenih učinkov pride (glede na izrazitost in klinično sliko) v poštev prekinitvev zdravljenja z zmanjšanjem odmerka ali brez njega.

Bolnikom je mogoče odmerke zmanjševati po 100 mg do najmanjšega odmerka 100 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, ki ne prenesejo odmerka 100 mg peroralno enkrat na dan, je treba zdravljenje z zdravilom Gavreto dokončno ukiniti.

Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov so prikazane v preglednici 1.

Preglednica 1. Priporočene prilagoditve odmerka zdravila Gavreto v primeru neželenih učinkov

Neželeni učinek	Izrazitost ^a	Prilagoditev odmerka
Pnevmonitis/intersticijska bolezen pljuč (glejte poglavje 4.4)	1. ali 2. stopnja	Prekinite zdravljenje z zdravilom Gavreto, dokler učinek ne mine. Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. V primeru ponovnega pojava pnevmonitisa/ intersticijske bolezni pljuč dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom Gavreto.
	3. ali 4. stopnja	V primeru pnevmonitisa/ intersticijske bolezni pljuč dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom Gavreto.
Hipertenzija	3. stopnja	Če hipertenzija 3. stopnje vztraja kljub optimalnemu antihipertenzivnemu zdravljenju, prekinite zdravljenje z zdravilom Gavreto. Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom, ko je hipertenzija urejena.
	4. stopnja	Dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom Gavreto.
Zvišanja transaminaz	3. ali 4. stopnja	Prekinite zdravljenje z zdravilom Gavreto in preverjajte vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) in alanin-aminotransferaze (ALT) enkrat na teden do izboljšanja na 1. stopnjo ali na izhodiščno vrednost. Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. Če se transaminaze ponovno zvišajo na 3. stopnjo ali več, dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom Gavreto.
Krvavitve	3. ali 4. stopnja	Prekinite zdravljenje z zdravilom Gavreto do izboljšanja na 1. stopnjo. Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. Dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom Gavreto, če se pojavi življenje ogrožajoča krvavitev ali se huda krvavitev ponovi.
Podaljšanje intervala QT	3. stopnja	Če je interval QTc > 500 ms, zdravljenje z zdravilom Gavreto prekinite, dokler se interval QTc ne vrne na < 470 ms. Nadaljujte z enakim odmerkom, če so ugotovljeni in odpravljeni dejavniki tveganja, ki so povzročili podaljšanje intervala QT. Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom, če niso ugotovljeni drugi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT.
	4. stopnja	Bolnikom, pri katerih se pojavi življenje ogrožajoča motnja srčnega ritma, dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom Gavreto.
Drugi klinično pomembni neželeni učinki (glejte poglavje 4.8)	3. ali 4. stopnja	Prekinite zdravljenje z zdravilom Gavreto do izboljšanja na ≤ 2. stopnjo. Nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. V primeru ponovnih neželenih učinkov 4. stopnje dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom Gavreto.

^a Neželeni učinki so razvrščeni po merilih NCI-CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), verzija 4.03.

Prilagoditev odmerka za uporabo z zaviralci P450 (CYP)3A4 in/ali zaviralci P-glikoproteina (P-gp)
Izogibati se je treba sočasni uporabi pralsetiniba in (glejte poglavji 4.4 in 4.5):

- kombinacij zaviralcev P-gp in močnih zaviralcev CYP3A4,
- močnih zaviralcev CYP3A4,
- zmernih zaviralcev CYP3A4,
- zaviralcev P-gp,
- kombinacij zaviralcev P-gp in zmernih zaviralcev CYP3A4.

Če se sočasni uporabi s katerim koli od zgoraj navedenih zaviralcev ni mogoče izogniti, je treba zmanjšati trenutni odmerek pralsetiniba, kot je priporočeno v preglednici 2. Ko od prenehanja uporabe sočasno uporabljenega zaviralca mine od 3 do 5 razpolovnih časov izločanja zaviralca, naj bolnik nadaljuje z odmerkom pralsetiniba, ki ga je prejemal pred uporabo zaviralca.

Preglednica 2. Priporočene prilagoditve odmerkov zdravila Gavreto za sočasno uporabo z zaviralci CYP3A4 in/ali zaviralci P-gp

Trenutni odmerek zdravila Gavreto	Priporočeni odmerek zdravila Gavreto	
	Kombinacija zaviralcev P-gp in močnih zaviralcev CYP3A4	• Močni zaviralci CYP3A4 • Zmerni zaviralci CYP3A4 • Zaviralci P-gp • Kombinacija zaviralcev P-gp in zmernih zaviralcev CYP3A4
400 mg peroralno enkrat na dan	200 mg peroralno enkrat na dan	300 mg peroralno enkrat na dan
300 mg peroralno enkrat na dan	200 mg peroralno enkrat na dan	200 mg peroralno enkrat na dan
200 mg peroralno enkrat na dan	100 mg peroralno enkrat na dan	100 mg peroralno enkrat na dan

Prilagoditev odmerka za uporabo s spodbujevalci CYP3A4

Sočasni uporabi pralsetiniba in močnih ali zmernih spodbujevalcev CYP3A4 se je treba izogibati (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Posebne populacije

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic (po Cockcroft-Gaultu ocenjeni očistek kreatinina od 30 do 89 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi. Pralsetiniba niso raziskali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/min) in končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min). Ker je izločanje pralsetiniba skozi ledvica zanemarljivo, odmerka ni treba prilagoditi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in končno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago (celokupni bilirubin ≤ zgornja meja normale [ZMN] in aspartat-aminotransferaza [AST] > ZMN ali celokupni bilirubin > 1- do 1,5-kratna ZMN ne glede na vrednost AST), zmerno (celokupni bilirubin > 1,5 do 3-kratna ZMN ne glede na vrednost AST) ali hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3-kratna ZMN ne glede na vrednost AST) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Bolnikom, starim 65 let ali več, odmerka ni treba prilagoditi (glejte tudi poglavje 5.1).

Varnost in učinkovitost pralsetiniba pri bolnikih z napredovalim NDRP s preureditvijo gena RET, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Gavreto je namenjeno za peroralno uporabo. Trde kapsule morajo bolniki pogoltniti cele s kozarcem vode na prazen želodec. Bolniki ne smejo jesti vsaj dve uri pred jemanjem pralsetiniba in vsaj eno uro po njem (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pnevmonitis/intersticijska bolezen pljuč

Pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli pralsetinib, so poročali o hudih, življenje ogrožajočih ali smrtnih primerih pnevmonitisa/intersticijske bolezni pljuč (glejte poglavje 4.8). Bolniki s klinično simptomatskim pnevmonitisom ali intersticijsko boleznijo pljuč niso bili vključeni v klinična preskušanja.

Bolnikom je treba naročiti, da morajo zdravnika nemudoma obvestiti o novonastalih dihalnih simptomih ali poslabšanju takšnih simptomov.

Pri bolnikih z akutnimi dihalnimi simptomi ali poslabšanjem dihalnih simptomov s sumom na pnevmonitis/intersticijsko bolezen pljuč (npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura) je treba opraviti ustrezno diagnostiko, da se izključijo drugi možni vzroki. Če je ocenjeno, da je pnevmonitis/intersticijska bolezen pljuč povezana s pralsetinibom, je treba glede na izrazitost potrjenega pnevmonitisa/intersticijske bolezni pljuč odmerjanje zdravila Gavreto prekiniti, zmanjšati ali dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih s pralsetinibom, opažali hipertenzijo (glejte poglavje 4.8). Z zdravljenjem povezano hipertenzijo so najpogosteje obvladovali z antihipertenzivnimi zdravili.

Bolnikom z neurejeno hipertenzijo se ne sme uvesti zdravljenja z zdravilom Gavreto. Če obstoječo hipertenzijo je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gavreto ustrezno urediti. Krvni tlak je priporočljivo preverjati po 1 tednu, nato pa vsaj enkrat na mesec in kot je klinično indicirano. Uvesti je treba antihipertenzivno zdravljenje oziroma ga prilagoditi, kot je primerno. Glede na to, kako izrazita je hipertenzija, opažena med zdravljenjem z zdravilom Gavreto, je treba odmerjanje zdravila prekiniti, zmanjšati ali dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Zvišanja transaminaz

Pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli pralsetinib, so poročali o hudih primerih zvišanja transaminaz (glejte poglavje 4.8).

Vrednosti ALT in AST je treba preveriti pred uvedbo zdravila Gavreto, nato na 2 tedna prve 3 mesece, potem pa enkrat na mesec in kot je klinično indicirano. Glede na to, kako izrazito je zvišanje transaminaz, opaženo med zdravljenjem z zdravilom Gavreto, je treba odmerjanje zdravila prekiniti, zmanjšati ali dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Krvavitve

Pri zdravljenju z zdravilom Gavreto se lahko pojavijo hude krvavitve, vključno s smrtnimi. Pri bolnikih z življenje ogrožajočimi ali ponovljenimi hudimi krvavitvami je treba zdravljenje z zdravilom Gavreto dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gavreto v kliničnih preskušanjih, so opazili podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.8). Zato morajo imeti bolniki pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gavreto interval $QTc \leq 470$ ms in serumske elektrolite v normalnem območju. Hipokaliemijo, hipomagneziemijo in hipokalcemijo je treba korigirati tako pred zdravljenjem z zdravilom Gavreto kot med zdravljenjem z njim. Elektrokardiogram (EKG) in elektrolite v serumu je treba kontrolirati ob koncu prvega tedna in prvega meseca zdravljenja z zdravilom Gavreto, nato pa občasno, kot je klinično indicirano, odvisno tudi od prisotnosti drugih dejavnikov tveganja (npr. hkratne driske, bruhanja, navzee, sočasno uporabljenih zdravil).

Pralsetinib je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo motenj srčnega ritma ali podaljšanja intervala QT, prav tako tudi pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4 ali zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT/QTc.

Morda bo treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Gavreto, prilagoditi odmerke ali zdravljenje ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Tuberkuloza

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gavreto, so poročali o tuberkulozi, večinoma izvenpljučni. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja oceniti glede aktivne in neaktivne ("latentne") tuberkuloze v skladu z lokalnimi priporočili. Bolniki z aktivno ali latentno tuberkulozo morajo pred začetkom zdravljenja prejeti standardno antimikobakterijsko terapijo.

Interakcije z zdravili

Sočasni uporabi zdravila Gavreto s kombinacijo zaviralcev P-gp in močnih zaviralcev CYP3A4, z zaviralci P-gp, močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 ali s kombinacijo zaviralcev P-gp in zmernih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati, ker lahko povečajo koncentracijo pralsetiniba v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasni uporabi zdravila Gavreto z močnimi ali zmernimi spodbujevalci CYP3A4 se je treba izogibati, ker lahko zmanjšajo koncentracijo pralsetiniba v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Plodnost in nosečnost

Moški, ki imajo partnerke v rodni dobi, morajo med zdravljenjem z zdravilom Gavreto in vsaj še 1 teden po njegovem zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo, ki vključuje pregradno metodo (glejte poglavje 4.6).

Ženskam v rodni dobi je treba povedati, da med zdravljenjem z zdravilom Gavreto ne smejo zanositi. Ženske morajo med zdravljenjem s pralsetinibom uporabljati visoko učinkovito nehormonsko kontracepcijo, kajti pralsetinib lahko povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije. Če se hormonski kontracepciji ni mogoče izogniti, je treba skupaj s hormonsko metodo uporabljati tudi kondome. Uporabo učinkovite kontracepcije je treba nadaljevati vsaj 2 tedna po zadnjem odmerku zdravila (glejte poglavje 4.6).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci CYP3A4 in/ali zaviralci P-gp

Zaviralci P-gp: Sočasna uporaba enkratnega 200-mg odmerka pralsetiniba in enkratnega 600-mg odmerka ciklosporina (zaviralca P-gp in šibkega do zmernega zaviralca CYP3A4) je pri zdravih osebah povečala $AUC_{0-\infty}$ pralsetiniba za 81 % in njegovo C_{max} za 48 % v primerjavi z uporabo 200 mg pralsetiniba samega.

Kombinirani zaviralci P-gp in močni zaviralci CYP3A4: Sočasna uporaba 200 mg pralsetiniba enkrat na dan z 200 mg itrakonazola enkrat na dan (zaviralca P-gp in močnega zaviralca CYP3A4) je povečala $AUC_{0-\infty}$ pralsetiniba za 251 % in njegovo C_{max} za 84 % v primerjavi z uporabo pralsetiniba samega.

Sočasna uporaba pralsetiniba s P-gp in/ali močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 lahko zviša koncentracijo pralsetiniba v plazmi, to pa lahko poveča tveganje za neželene učinke pralsetiniba. Izogibati se je treba sočasni uporabi pralsetiniba in (glejte poglavje 4.4):

- kombinacij zaviralcev P-gp in močnih zaviralcev CYP3A4 (med drugim ketokonazola, itrakonazola, kobicistata, klaritromicina, ritonavirja ali sakvinavirja),
- močnih zaviralcev CYP3A4 (med drugim telitromicina, troleandomicina, vorikonazola, ceritiniba, idelalisiba, nefazodona, nelfinavirja ali grenivkega soka),
- zmernih zaviralcev CYP3A4 (med drugim aprepitanta, ciprofloksacina, konivaptana, krizotiniba, flukonazola, fluvoksamina, imatiniba, izavukonazola ali tofizopama),
- zaviralcev P-gp (med drugim ciklosporina, karvedilola ali kinidina),
- kombinacij zaviralcev P-gp in zmernih zaviralcev CYP3A4 (med drugim dronedarona, diltiazema, eritromicina, verapamila).

Če se sočasni uporabi s katerim koli od zgoraj navedenih zaviralcev ni mogoče izogniti, zmanjšajte trenutni odmerek pralsetiniba (glejte poglavje 4.2).

Močni spodbujevalci CYP3A4

Sočasna uporaba pralsetiniba z močnimi spodbujevalci CYP3A4 lahko zmanjša koncentracijo v plazmi, kar lahko zmanjša učinkovitost pralsetiniba. Sočasna uporaba enkratnega 400-mg odmerka pralsetiniba s 600-mg odmerkom rifampina enkrat na dan (močnega spodbujevalca CYP3A4) je zmanjšala $AUC_{0-\infty}$ pralsetiniba za 68 % in njegovo C_{max} za 30 %. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi pralsetiniba z močnimi spodbujevalci CYP3A4 (med drugim s karbamazepinom, fenitoinom, rifabutinom, rifampicinom in šentjanževko [*Hypericum perforatum*]) (glejte poglavje 4.4).

Občutljivi substrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 in MATE2-K z ozkim terapevtskim indeksom

Sočasno dajanje pralsetiniba lahko spremeni izpostavljenost občutljivim substratom encimov CYP (CYP3A4, CYP2C9 in CYP2C8) in prenašalcev (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 in MATE2-K). Zdravilom z ozkim terapevtskim indeksom, ki so substrati omenjenih encimov CYP in prenašalcev (med drugim ciklosporinu, paklitakselu in varfarinu), se je treba izogibati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Ženske v rodni dobi je treba seznantiti s tem, da lahko pralsetinib škoduje plodu (glejte poglavje 5.3).

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gavreto preveriti stanje nosečnosti.

Ženske v rodni dobi morajo še vsaj 2 tedna po zadnjem odmerku zdravila Gavreto uporabljati visoko učinkovito nehormonsko kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.4).

Moški, ki imajo partnerko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem z zdravilom Gavreto in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Gavreto uporabljati učinkovito kontracepcijo, ki vključuje pregradno metodo.

Bolnicam je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo svojega zdravnika, če med jemanjem zdravila Gavreto zanosijo ali sumijo, da so noseče.

Nosečnost

Podatkov o uporabi pralsetiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Glede na mehanizem delovanja in izsledke pri živalih lahko pralsetinib škoduje plodu, če ga uporabljajo nosečnice.

Zdravila Gavreto se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje bolnice zahteva zdravljenje s pralsetinibom.

Dojenje

Ni znano, ali se pralsetinib in njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Dojenje je treba med zdravljenjem z zdravilom Gavreto prekiniti in bolnica ne sme dojiti še 1 teden po zadnjem odmerku.

Plodnost

Kliničnih podatkov o učinkih pralsetiniba na plodnost ni.

Glede na predklinične izsledke o varnosti se lahko plodnost med zdravljenjem s pralsetinibom poslabša (glejte poglavje 5.3). Moški in ženske se morajo pred zdravljenjem posvetovati o postopkih za ohranitev plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Gavreto ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V primeru vožnje ali upravljanja strojev je potrebna previdnost, saj se pri bolnikih med uporabo zdravila Gavreto lahko pojavi utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Najpogostejši neželeni učinki so bili anemija (53,0 %), zvišana aspartat-aminotransferaza (49,1 %), nevtropenija (46,7 %), mišično-skeletna bolečina (44,4 %), zaprtje (43,9 %), utrujenost (42,2 %), zvišana alanin-aminotransferaza (37,0 %), levkopenija (37,0 %) in hipertenzija (35,0 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki so bili pljučnica (15,6 %), pnevmonitis (5,7 %) in anemija (5,2 %).

Najpogostejši hudi neželeni učinki so bili anemija (22,4 %), nevtropenija (21,1 %), hipertenzija (17,6 %), pljučnica (15,4 %) in limfopenija (17,4 %).

Podatki kliničnih preskušanj kažejo, da so povezavo med izpostavljenostjo in izraženostjo neželenih učinkov 3. oz. 4. stopnje opazali pri večjih izpostavljenostih, s krajšim časom do pojava neželenih učinkov z naraščajočo izpostavljenostjo pralsetinibu.

Zaradi neželenih učinkov so odmerke zmanjšali pri 46,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Gavreto. Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo potrebno zmanjšanje odmerka, so bili nevtropenija (15,6 %), anemija (10,6 %), limfopenija (7,2 %), pnevmonitis (5,7 %), zvišana kreatinfosfokinaza v krvi (5,2 %), hipertenzija (4,8 %), levkopenija (4,6 %) in utrujenost (4,1 %).

Zaradi neželenih učinkov so zdravljenje dokončno ukiniteli pri 10,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Gavreto. Najpogostejša neželena učinka, ki sta povzročila dokončno ukinitve zdravljenja z zdravilom Gavreto, sta bila pljučnica (2,6 %) in pnevmonitis (2,2 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Populacija za oceno varnosti je obsegala skupno 540 bolnikov, vključno z 281 bolniki z napredovalim NDRP, pa tudi bolnike z drugimi solidnimi tumorji (vključno z rakom ščitnice s fuzijo RET in medularnim rakom ščitnice z mutacijo gena RET), ki so prejeli pralsetinib v začetnem odmerku 400 mg (glejte poglavje 5.1). Klinično pomembnih razlik v varnostnih značilnostih med različnimi indikacijami niso opazili.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Gavreto v preskušanju ARROW, so navedeni spodaj (preglednica 3) po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti.

Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in z neznano pogostnostjo (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V posamezni skupini organskega sistema so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti in izrazitosti.

Preglednica 3. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s 400 mg zdravila Gavreto, v preskušanju ARROW (n = 540)

Organski sistem / neželeni učinki	Kategorija pogostnosti	Vse stopnje %	Stopnji 3-4 %
Infekcijske in parazitske bolezni			
pljučnica ¹	zelo pogosti	22,4	13,1
okužba sečil		14,8	4,4
tuberkuloza ²	občasni	0,7	0,4
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija ³	zelo pogosti	53,0	22,4
nevtropenija ⁴		46,7	21,1
levkopenija ⁵		37,0	8,9
limfopenija ⁶		26,9	17,4
trombocitopenija ⁷		19,6	4,8
Presnovne in prehranske motnje			
hipokalcemija	zelo pogosti	23,1	3,9
hiperfosfatemija		17,4	0,2
hipoalbuminemija		14,8	-
hipofosfatemija		13,0	6,7
hiponatriemija		12,2	4,4
Bolezni živčevja			
glavobol ⁸	zelo pogosti	18,0	0,6
motnje okušanja ⁹		16,7	-
Žilne bolezni			
hipertenzija ¹⁰	zelo pogosti	35,0	17,6
krvavitev ¹¹		20,6	3,9
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
kašelj ¹²	zelo pogosti	28,1	0,6
dispneja		20,4	2,0
pnevmonitis ¹³		12,2	3,3
Bolezni prebavil			
zaprtje	zelo pogosti	43,9	0,6
driska		33,1	3,1
navzea		19,6	0,2
bolečine v trebuhu ¹⁴		17,8	1,5
suha usta		16,5	-
bruhanje		14,8	1,1
stomatitis ¹⁵		pogosti	6,9
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
zvišanje aspartat-aminotransferaze*	zelo pogosti	49,1	6,9
zvišanje alanin-aminotransferaze*		37,0	4,8
hiperbilirubinemija ¹⁶		14,4	1,7
Bolezni kože in podkožja			
izpuščaj ¹⁷	zelo pogosti	19,1	-
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
mišično-skeletna bolečina ¹⁸	zelo pogosti	44,4	2,6
zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi		16,7	7,6
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
utrujenost ¹⁹	zelo pogosti	42,2	4,1
edem ²⁰		31,5	0,2
zvišana telesna temperatura		27,8	1,5
Srčne bolezni			
podaljšanje intervala QT ²¹	pogosti	5,2	0,4
Bolezni sečil			
zvišanje kreatinina v krvi	zelo pogosti	25,4	0,6

Organski sistem / neželeni učinki	Kategorija pogostnosti	Vse stopnje %	Stopnji 3-4 %
Preiskave			
zvišanje alkalne fosfataze v krvi	zelo pogosti	12,0	1,5

¹ vključuje pljučnico, pljučnico, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirusno pljučnico, atipično pljučnico, okužbo pljuč, bakterijsko pljučnico, pljučnico, ki jo povzroča *haemophilus*, pljučnico, ki jo povzroči gripa, streptokokno pljučnico, pljučnico, ki jo povzroča *moraxella*, stafilokokno pljučnico, pljučnico, ki jo povzroča *pseudomonas*, atipično mikobakterijsko pljučnico, pljučnico, ki jo povzroča *legionella*

² v večini primerov so poročali o izvenpljučni tuberkulozi, kot je tuberkuloza bezgavk, peritonealna tuberkuloza ali tuberkuloza ledvic

³ vključuje anemijo, znižanje hematokrita, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, znižanje vrednosti hemoglobina, aplastično anemijo

⁴ vključuje zmanjšano število nevtrofilcev, nevtropenijo

⁵ vključuje zmanjšano število belih krvnih celic, levkopenijo

⁶ vključuje limfopenijo, zmanjšano število limfocitov

⁷ vključuje trombocitopenijo, zmanjšano število trombocitov

⁸ vključuje glavobol, tenzijski glavobol

⁹ vključuje agevzijo, disgevzijo

¹⁰ vključuje hipertenzijo, zvišan krvni tlak

¹¹ vključuje 39 prednostnih izrazov za krvavitve iz SMQ (*Standardised MedDRA Queries*) v ožjem pomenu (razen laboratorijskih izrazov), brez izrazov, povezanih z invazivnim dajanjem, izrazov, povezanih z rupturo, diseminirano intravaskularno koagulopatijo, izrazov, povezanih s travmatskimi krvavitvami, in izrazov za krvavitve, povezanih z nosečnostjo, rojstvom ali obdobjem po rojstvu

¹² vključuje kašelj, produktivni kašelj

¹³ vključuje pnevmonitis, intersticijsko bolezen pljuč

¹⁴ vključuje bolečino v trebuhu, bolečino v zgornjem delu trebuha

¹⁵ vključuje stomatitis, aftozni ulkus

¹⁶ vključuje zvišan bilirubin v krvi, hiperbilirubinemijo, zvišan konjugirani bilirubin, zvišan nekonjugirani bilirubin v krvi

¹⁷ vključuje izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, akneiformni dermatitis, eritem, generalizirani izpuščaj, papulozni izpuščaj, pustularni izpuščaj, makulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj

¹⁸ vključuje mišično-skeletno bolečino v prsih, mialgijo, artralgijsko bolečino, bolečino v okončinah, bolečino v vratu, mišično-skeletno bolečino, bolečino v hrbtu, bolečino v kosteh, bolečino v hrbtenici, mišično-skeletno togost

¹⁹ vključuje astenijo, utrujenost

²⁰ vključuje edem, otekanje obraza, periferno otekanje, periferni edem, edem obraza, periorbitalni edem, edem vek, generalizirani edem, otekanje, lokalizirani edem

²¹ vključuje podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, sindrom dolgega intervala QT

* dodatno so poročali o zvišanju transaminaz pri 3,7 % bolnikov (pri 0,6 % bolnikov 3. in 4. stopnje)

Opis izbranih neželenih učinkov

Pnevmonitis/intersticijska bolezen pljuč

Pnevmonitis in intersticijska bolezen pljuč sta se pojavila pri 12,2 % od 540 bolnikov z NDRP ali drugimi solidnimi tumorji, vključenih v študijo ARROW, ki so prejeli zdravljenje z zdravilom Gavreto (glejte poglavje 4.4). Med bolniki, ki so zboleli za pnevmonitisom/intersticijsko boleznijo pljuč, je bil mediani čas do njegovega pojava 16,1 tedna.

O pnevmonitisu/intersticijski bolezni pljuč kot resnem neželenem učinku so poročali pri 5,7 % bolnikov, vključno z dogodki 3. stopnje (2,8 %), 4. stopnje (0,6 %) in enim smrtnim dogodkom (5. stopnje) (0,2 %).

V kliničnih preskušanjih je lahko večina bolnikov s pnevmonitisom 1. ali 2. stopnje po prekinitvi zdravljenja in zmanjšanju odmerka zdravljenje nadaljevala brez ponovitev pnevmonitisa/intersticijske bolezni pljuč. Pri 8,9 % bolnikov je bilo treba zaradi pnevmonitisa/intersticijske bolezni pljuč uporabo zdravila Gavreto prekiniti, pri 5,7 % odmerke zmanjšati in pri 2,2 % zdravljenje dokončno ukiniti. Mediani čas do izginotja je bil 4,3 tedna.

Hipertenzija

Hipertenzija (vključuje zvišan krvni tlak) se je pojavila pri 35,0 % od 540 bolnikov z NDRP ali drugimi solidnimi tumorji, vključno z dogodki ≤ 2 . stopnje pri 17,4 % bolnikov in 3. stopnje pri 17,6 % bolnikov. O 4. ali 5. stopnji niso poročali. Med bolniki, pri katerih se je pojavila hipertenzija, je bil mediani čas do njenega pojava 2,1 tedna.

O hipertenziji kot resnem neželenem učinku so poročali pri 1,3 % vseh bolnikov (vsi ti dogodki so bili 3. stopnje).

Pri 8,0 % bolnikov je bilo treba zdravljenje z zdravilom Gavreto prekiniti, pri 4,8 % bolnikov odmerek zmanjšati in pri enem bolniku (0,2 %) zdravljenje dokončno ukiniti. Mediani čas do izginotja je bil 4,0 tedna.

Zvišanja transaminaz

Zvišana AST se je pojavila pri 49,1 % od 540 bolnikov, vključno s 3. ali 4. stopnjo pri 6,9 % bolnikov. Zvišana ALT se je pojavila pri 37,0 % bolnikov, vključno z dogodki 3. ali 4. stopnje pri 4,8 % bolnikov. Mediani čas do prvega pojava zvišane AST je bil 2,1 tedna in do zvišane ALT 3,5 tedna.

O resnih neželenih učinkih zvišane AST so poročali pri 0,7 % bolnikov in zvišane ALT pri 0,6 % bolnikov.

Zaradi zvišane AST je bilo treba zdravljenje z zdravilom Gavreto prekiniti pri 5,0 %, zaradi zvišane ALT pa pri 3,9 % bolnikov. Odmerek zdravila je bilo treba zaradi zvišane AST zmanjšati pri 2,0 % bolnikov, zaradi zvišane ALT pa pri 1,5 % bolnikov. Zdravljenja ni bilo treba dokončno ukiniti pri nobenem bolniku. Mediani čas do izginotja zvišane AST je bil 6,0 tedna, zvišane ALT pa 5,1 tedna.

Krvavitve

Krvavitve so se pojavile pri 20,6 % od 540 bolnikov, vključno z dogodki 3. stopnje pri 3,7 % bolnikov in dogodkom 4. stopnje pri enem bolniku (0,2 %) ter smrtnim dogodkom (5. stopnje) prav tako pri enem bolniku (0,2 %).

O krvavitvah kot resnih neželenih učinkih so poročali pri 3,9 % bolnikov.

Pri 17 bolnikih (3,1 %) je bilo treba odmerjanje prekiniti. Zaradi krvavitve je bilo treba odmerek zmanjšati pri 0,4 % bolnikov in pri 0,2 % bolnikov zdravljenje dokončno ukiniti.

Podaljšanje intervala QT

Podaljšanje intervala QT se je pojavilo pri 5,2 % od 540 bolnikov z NDRP ali drugimi solidnimi tumorji. Pri 2 bolnikih (0,4 %) je bil učinek ocenjen kot resen. Pri večini bolnikov so se pojavili učinki, ki niso bili hudi – tj. 1. stopnje pri 21 (3,9 %) bolnikih in 2. stopnje pri 5 (0,9 %) bolnikih. Pri dveh bolnikih (0,4 %) se je pojavilo podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, ki je bilo 3. stopnje in je v obeh primerih minilo. Življenje ogrožajočega podaljšanja intervala QT ali podaljšanja s smrtnim izidom ni bilo. Trije bolniki (0,6 %) so imeli učinek, ki do datuma zamejitve podatkov ni izzvenel. Pri dveh bolnikih s podaljšanjem intervala QT na elektrokardiogramu je bilo treba zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje. Nobeno podaljšanje intervala QT ni povzročilo dokončne ukinitve pralsetiniba.

Okužbe

Med medianim spremljanjem 15,9 meseca so se okužbe pogosto pojavile pri 66,1 % od 540 bolnikov. Najpogostejše (> 10 %) poročana neželena učinka sta bila pljučnica (22,4 %) in okužba sečil (14,8 %). Večina okužb je bila blagih (1. ali 2. stopnje) in so minile; hude okužbe (≥ 3 . stopnje) so se pojavile pri 30,4 % bolnikov (o smrtnem izidu so poročali pri 4,1 %).

Resne okužbe so se pojavile pri 18,5 % bolnikov. Najpogostejša (> 2 %) resna okužba je bila pljučnica (15,6 %), ki sta ji sledili okužba sečil (3,7 %) in sepsa (3,7 %). Pri večini bolnikov, pri katerih so poročali o sepsi, so sočasno poročali o pljučnici ali okužbi sečil.

Zdravljenje z zdravilom so zaradi okužbe prekinili pri 12,8 % bolnikov (predvsem zaradi pljučnice [10,9 %] in okužbe sečil [2,6 %]). Odmerek so zaradi okužb zmanjšali pri 3,7 % bolnikov (predvsem zaradi pljučnice [3,5 %]). Zaradi okužb je bilo treba zdravljenje dokončno ukiniti pri 2,6 % bolnikov (predvsem zaradi pljučnice [2,6 %]).

Starejši bolniki

V preskušanju ARROW (n = 540) je bilo 30,9 % bolnikov, starih 65 let ali več. V primerjavi z mlajšimi bolniki (< 65 let) je več bolnikov, starih ≥ 65 let, poročalo o neželenih učinkih, ki so povzročili dokončno ukinitve zdravljenja (29,3 % v primerjavi z 18,8 %). Med pogosto zabeleženimi dogodki, ki so se pri starejših bolnikih (≥ 65 let) pojavili večkrat, je največja razlika v v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let, v hipertenziji. Vendar je tudi pričakovano, da je hipertenzija v starejši populaciji pogostejša. Starejši bolniki so navajali več neželenih učinkov 3. ali višje stopnje v primerjavi z mlajšimi bolniki (89,8 % v primerjavi z 78,3 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V kliničnih preskušanjih pralsetiniba niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja. Največji klinično raziskani odmerek pralsetiniba je 600 mg peroralno enkrat na dan. Ob tem odmerku opaženi neželeni učinki so se skladali z varnostnimi značilnostmi ob odmerku 400 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.8).

Obravnava

Za preveliko odmerjanje zdravila Gavreto ni znanega antidota. Pri sumu na preveliko odmerjanje je treba zdravljenje z zdravilom Gavreto prekiniti in uvesti podporno oskrbo. Glede na velik volumen porazdelitve pralsetiniba in obsežno vezavo na beljakovine ni verjetno, da bi dializa pomembno odstranila pralsetinib.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz. Oznaka ATC: L01EX23.

Mehanizem delovanja

Pralseltinib je močan zaviralec proteinske kinaze, selektivno usmerjen na onkogeno preureditev gena RET (KIF5B-RET in CCDC6-RET). Pri NDRP so preureditve gena RET ene od glavnih onkogenih gonilnikov. *In vitro* je pralseltinib pri klinično pomembnih koncentracijah močnejše zavrl več onkogenih preureditev gena RET kot netarčne kinaze (npr. 81-krat večja selektivnost kot za VEGFR2). Pralseltinib je pokazal protitumorsko delovanje v celičnih kulturah in modelih vsaditve tumorjev pri živalih, ki so predstavljali več vrst tumorjev z onkogenimi RET-preureditvami (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Farmakodinamični učinki

Srčna elektrofiziologija

Možnost pralseltiniba za podaljšanje intervala QT so ocenili pri 34 bolnikih z RET-pozitivnimi solidnimi tumorji, ki so zdravilo prejeli v odmerku 400 mg enkrat na dan v formalni podštudiji s preiskavo EKG.

Pri bolnikih, ki so prejeli pralseltinib v študiji ARROW, so poročali o podaljšanju intervala QT (glejte poglavje 4.8). Zato je lahko pri bolnikih, zdravljenih s pralseltinibom, potrebna prekinitev zdravljenja ali prilagoditev odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Gavreto so raziskali pri bolnikih z napredovalim NDRP s preureditvijo gena RET v študiji BLU-667-1101 (ARROW), multicentričnem, nerandomiziranem, odprtem, multikohortnem kliničnem preskušanju faze I/II. Študija je v ločenih kohortah vključila bolnike z napredovalim NDRP s preureditvijo gena RET, pri katerih je bolezen napredovala po kemoterapiji na osnovi platine, pa tudi bolnike z napredovanjem bolezni po kemoterapiji, ki ni bila na osnovi platine, in bolnike, ki predhodno še niso prejeli sistemskega zdravljenja. Študija je v času odobritve zdravila še potekala.

Vsi bolniki z NDRP so morali imeti lokalno napredovalo ali razsejano bolezen, merljivo po merilih RECIST (Response Evaluable Criteria in Solid Tumors) verzija 1.1 (v1.1) in preureditvijo gena RET, ugotovljeno z lokalnim testiranjem (NGS [sekvenciranje naslednje generacije], FISH [fluorescenčna hibridizacija *in situ*], drugače). Vključeni so bili bolniki z nesimptomatskimi zasevki v osrednjem živčevju, vključno z bolniki s stabilnim ali zmanjšujočim odmerkom steroidov v 2 tednih pred vstopom v študijo. Protokol je izključil bolnike z znano primarno molekularno alteracijo, ki ni bila preureditev gena RET, bolnike z anamnezo sindroma podaljšanja QT ali *torsades de pointes* ali družinsko anamnezo sindroma podaljšanja QT, bolnike s klinično simptomatskim pnevmonitisom ali katerim koli predhodnim ali sočasnim klinično pomembnim zdravstvenim stanjem, ki bi lahko neugodno vplivalo na bolnikovo varnost.

Primarni cilj je bil celokupni delež odgovora (ORR – overall response rate) po merilih RECIST v1.1, ocenjen s slepljenim neodvisnim centralnim pregledom (BICR – Blinded Independent Central Review). Sekundarni cilji učinkovitosti so vključevali trajanje odziva (DOR), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupno preživetje (OS).

Celotna populacija z NDRP s preureditvijo gena RET

Populacija za oceno učinkovitosti je obsegala 281 bolnikov z napredovalim NDRP s preureditvijo gena RET, zdravljenih s pralseltinibom v začetnem odmerku 400 mg peroralno enkrat na dan, vključno s 116, ki se še niso zdravili, in 141, ki so predhodno prejeli kemoterapijo na osnovi platine. Do zadnjega datuma zbiranja podatkov (4. marec 2022) je bilo mediano spremljanje 24,1 meseca.

Demografske značilnosti 281 bolnikov so bile: 54,1 % žensk, 46,3 % belcev, 45,6 % Azijcev, 3,6 % hispanov/latinov, mediana starost 60,0 let (razpon: od 26 do 87 let) in 37,4 % starih ≥ 65 let. Večina

bolnikov je imela izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG 0 (29,5 %) ali 1 (68,0 %), razsejano bolezen (98,6 %), ni nikdar kadila (62,6 %) ali so bili bivši kadilci (33,1 %) in je imela adenokarcinom (96,8 %). Anamnezo zasevkov v možganih je imelo 34,5 % bolnikov. Bolniki, ki so se predhodno zdravili s kemoterapijo na osnovi platine (n = 141), so mediano prejeli 2 reda zdravljenja (razpon: od 1 do 8). Poleg kemoterapije na osnovi platine jih je 40,4 % prejelo zaviralce PD-1/PD-L1, 27,7 % jih je prejelo multikinazne zaviralce (MKI) in 48,9 % jih je predhodno prejelo radioterapijo. 15,5 % bolnikov, ki še niso prejeli sistemskega zdravljenja (n = 116), je predhodno prejelo obsevanje. Preureditve gena RET so odkrili pri 75,8 % bolnikov z NGS (36,7 % vzorcev tumorskega tkiva, 15,7 % vzorcev krvi ali plazme, 23,5 % ni znano), pri 15,3 % s FISH, pri 6 % z uporabo neznane metode in pri 2,8 % z uporabo drugih metod. Najpogostejša partnerja preureditve gena RET sta bila KIF5B (70,1 %) in CCD6 (17,8 %).

Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 4. Mediani čas do prvega odgovora je bil v celotni populaciji 1,8 meseca (razpon: od 0,9 do 20,5 meseca), tudi pri bolnikih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo na osnovi platine (razpon: od 1,3 do 11,4 meseca) in predhodno še nezdravljenih bolnikih (razpon: od 0,9 do 20,5 meseca).

Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti pri napredovalem NDRP s fuzijo RET (ARROW) (populacija za oceno učinkovitosti)

Parameter učinkovitosti	Skupaj (n = 281)	Predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine (n = 141)	Predhodno zdravljeni s sistemskim zdravljenjem brez platine (n = 24)	Predhodno nezdravljeni (n = 116)
Delež celokupnega odgovora (ORR)^a (95%-I Z)	65,8 % (60,0 %; 71,4 %)	59,6 % (51,0 %; 67,7 %)	70,8 % (48,9 %; 87,4 %)	72,4 % (63,3 %; 80,3 %)
Popolni odgovor, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Delni odgovor, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Trajanje odgovora (DOR)	n = 185	n = 84	n = 17	n = 84
DOR, mediana (95%-I Z) v mesecih	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; ND)	13,4 (9,4; 23,1)
Bolniki z DOR ≥ 6 mesecev ^b , %	79,5 %	81,0 %	94,1 %	75,0 %

ND = ni doseženo

^a potrjen delež celokupnega odgovora po oceni BICR

^b izračunano z uporabo deleža bolnikov z odgovorom z opaženim trajanjem odgovora vsaj 6 mesecev

Pri bolnikih s fuzijskim partnerjem KIF5B ali CCDC6 niso ugotovili klinično pomembnih razlik v učinkovitosti. Deleža odgovorov po oceni BICR sta bila: ORR = 68,5 % (95%-I Z: 61,5; 74,9) pri 197 bolnikih s fuzijskim partnerjem KIF5B in ORR = 72,0 % (95%-I Z: 57,5; 83,8) pri 50 bolnikih s fuzijskim partnerjem CCDC6.

V populaciji za oceno učinkovitosti je bil ORR v osrednjem živčevju po centralni oceni (po merilih RECIST v1.1) 53,3 % (95%-I Z: 26,6; 78,7); 3 bolniki (20,0 %) so imeli popolni odgovor in 5 bolnikov (33,3 %) delni odgovor.

Starejša populacija

V preskušanju ARROW (n = 540) je bilo 30,9 % bolnikov starih 65 let ali več. V celoti niso ugotovili razlik v farmakokinetiki, varnosti in učinkovitosti v primerjavi z mlajšimi bolniki.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Gavreto za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje raka pljuč (drobnoceličnega in nedrobnoceličnega) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih sta se C_{max} in AUC pralsetiniba v razponu odmerkov od 60 mg do 600 mg enkrat na dan (0,15- do 1,5-kratnik priporočenega odmerka) povečevali neenakomerno; farmakokinetika je bila pri zdravih prostovoljcih linearna v razponu odmerkov od 200 do 400 mg. Koncentracija pralsetiniba v plazmi je dosegla stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 5 dneh.

Med uporabo priporočenega odmerka 400 mg enkrat na dan na tešče je bila povprečna C_{max} pralsetiniba v stanju dinamičnega ravnovesja 2840 ng/ml, povprečna površina pod krivuljo koncentracije skozi čas ($AUC_{0-24\text{ h}}$) v stanju dinamičnega ravnovesja pa je bila 40100 h·ng/ml. Po večkratnem odmerjanju je bilo povprečno razmerje kopičenja ~2-kratno.

Absorpcija

Mediani čas do največje koncentracije (t_{max}) je bil po enkratnih odmerkih od 60 mg do 600 mg pralsetiniba (0,15- do 1,5-kratnik odobrenega priporočenega odmerka) od 2,0 do 4,0 ure. Absolutne biološke uporabnosti pralsetiniba niso ugotovili.

Vpliv hrane

Po uporabi enkratnega odmerka 200 mg zdravila Gavreto z zelo mastnim obrokom (približno 800 do 1000 kalorij s 50 do 60 % kalorij iz maščob) se je povprečna (90-% IZ) C_{max} pralsetiniba povečala za 104 % (65 %, 153 %), povprečna (90-% IZ) $AUC_{0-\infty}$ se je povečala za 122 % (96 %, 152 %) in mediani t_{max} se je podaljšal s 4 na 8,5 ur v primerjavi z uporabo na tešče.

Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve pralsetiniba v stanju dinamičnega ravnovesja je 255 l. Vezava pralsetiniba na beljakovine v plazmi je 97,1-odstotna in ni odvisna od koncentracije. Razmerje med krvjo in plazmo je od 0,6 do 0,7.

Biotransformacija

Pralsetinib se *in vitro* presnovi predvsem s CYP3A4 in UGT1A4 ter v manjši meri s CYP2D6 in CYP1A2.

Po danem enkratnem peroralnem odmerku približno 310 mg radioaktivno označenega pralsetiniba zdravim osebam so njegove oksidacijske (M531, M453, M549b) in glukuronidacijske (M709) presnovke zaznali v majhni količini ali v sledovih (~5 %).

Izločanje

Povprečni plazemski razpolovni čas izločanja pralsetiniba je bil 13,4 ure po enkratnem odmerku 400-mg pralsetiniba (priporočeni odmerek) in 17,9 ure po večkratnih odmerkih 400-mg pralsetiniba. Povprečni navidezni peroralni očistek (CL/F) pralsetiniba v stanju dinamičnega ravnovesja je 9,9 l/h.

Po enkratnem peroralnem odmerku radioaktivno označenega pralsetiniba pri zdravih osebah se je 72,5 % radioaktivnega odmerka pojavilo v blatu (66 % nespremenjenega) in 6,1 % v urinu (4,8 % nespremenjenega).

Študije *in vitro* s substrati CYP

Študije *in vitro* kažejo, da je pralsetinib v klinično pomembnih koncentracijah časovno odvisen zaviralec CYP3A4/5. Pralsetinib lahko v klinično pomembnih koncentracijah zavira ali spodbuja CYP2C8, CYP2C9 in CYP3A4/5.

Študije *in vitro* s prenašalci zdravil

Študije *in vitro* kažejo, da lahko pralsetinib v klinično pomembnih koncentracijah zavira P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 in MATE2-K. Študije *in vitro* tudi nakazujejo, da je pralsetinib lahko substrat P-gp pri klinično pomembnih koncentracijah (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela v farmakokinetiki pralsetiniba niso opazili klinično pomembnih razlik glede na starost (od 19 do 87 let), spol, raso (belci, črnci ali Azijci), telesno maso (od 34,9 do 128 kg), blago okvaro jeter ali blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 89 ml/min, ocenjen po Cockcroft-Gaultu). Odmerka pri zgoraj navedenih posebnih populacijah zato ni treba prilagajati. Vpliv hude okvare ledvic (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/min) ali končne odpovedi ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min) na farmakokinetiko pralsetiniba ni znan (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Po enkratnem peroralnem odmerku 200 mg pralsetiniba je bila največja izpostavljenost pralsetinibu pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (kot je opredeljena po merilih Child-Pugh) podobna kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter, z razmerjema geometrijskih sredin (90-% IZ) 98,6 % (59,7; 163) za C_{max} in 112 % (65,4; 193) za $AUC_{0-\infty}$. Tudi pri preiskovancih s hudo okvaro jeter (kot je opredeljena po merilih Child-Pugh) je bila $AUC_{0-\infty}$ podobna kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter (85,8 % [51,1; 144]). C_{max} je bila pri preiskovancih s hudo okvaro jeter nekoliko nižja v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter, z razmerjem geometrijskih sredin za C_{max} 67,9 % (35,3; 131). C_{max} nevezane učinkovine ($C_{max,u}$) in $AUC_{0-\infty}$ nevezane učinkovine ($AUC_{0-\infty,u}$) sta bili nekoliko višji pri preiskovancih s hudo okvaro jeter (kot je opredeljena po merilih Child-Pugh) v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter, z razmerjema geometrijskih sredin za $C_{max,u}$ 129 % (70,4; 236) in za $AUC_{0-\infty,u}$ 163 % (98,7; 268). Med C_{max} ali AUC in skupnim rezultatom po Child-Pughu ali komponentami rezultata po Child-Pughu ni bilo jasne povezave. Podobne farmakokinetične rezultate so dobili, ko so osebe z okvaro jeter razvrstili po merilih NCI-ODWG.

Zato pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov

V študijah na podganah in opicah cynomolgus, ki so trajale do 13 tednov, so bili med glavnimi izsledki ob izpostavljenostih, podobnih izpostavljenostim (AUC) v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku ob odmerkih 400 mg enkrat na dan pri bolnikih z napredovalim NDRP, fizealna displazija pri

podganah (2-kratna meja) in hematološki učinki (1-kratna meja) pri obeh živalskih vrstah. Med dodatnimi ugotovljenimi neželenimi spremembami pri večjih izpostavljenostih so degenerativne spremembe v reproduktivnih organih samcev in samic (2-kratna meja), zvišanje fosforja v krvi z ustrezno mineralizacijo mehkih tkiv pri podganah (≥ 2 -kratna meja) in miokardna krvavitev pri podganah (4,4-kratna meja). Zvišan krvni tlak so pri podganah opazili po enkratnem odmerku 25 mg/kg (2-krat). V 13-tedenski študiji je bila raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL) pralsetiniba pri obeh živalskih vrstah 10 mg/kg/dan; to ustreza 1-kratni meji izpostavljenosti (AUC) glede na humano izpostavljenost.

Glede lokalne izpostavljenosti in toksičnosti ni bilo pri nobeni vrsti dokazov o gastrointestinalnih motnjah do odmerka NOAEL 10 mg/kg (0,9-kratna meja pri človeku). Pri večjih odmerkih so pri opicah opazili gastrointestinalne razjede in krvavitve.

Embrionalna toksičnost/teratogenost

V študiji embriofetalnega razvoja je bil pralsetinib pri podganah med obdobjem organogeneze teratogen in embriotoksičen pri izpostavljenostih, ki so bile manjše od klinične izpostavljenosti (AUC) v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku med uporabo odmerka 400 mg enkrat na dan. Malformacije, vključno z visceralnimi (predvsem ledvice in sečevod) in skeletnimi (anomalije vretenc, reber, rebrih hrustancev in osrednjega dela vretenc), so opazili pri približno 0,2-kratni humani izpostavljenosti. Poimplantacijske izgube so se pojavile pri 0,5-kratni humani izpostavljenosti in so se povečevale do 100 % pojavnosti pri 1,5-kratni humani izpostavljenosti.

Toksični učinki na razmnoževanje

V namenski študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja, izvedeni pri obravnavanih podganjih samcih, parjenih z obravnavanimi podganjimi samicami, pralsetinib ni vplival na sposobnost samcev ali samic za parjenje ali na sposobnost za brejost. Toda skladno z izsledki toksikološke študije embrio-fetalnega razvoja so opazili poimplantacijske izgube že pri odmerkih 5 mg/kg (to je približno 0,3-kratna humana izpostavljenost (AUC) pri kliničnem odmerku 400 mg na podlagi toksikokinetičnih podatkov iz 13-tedenske toksikološke študije na podganah). Ob odmerku 20 mg/kg (to je približno 2,5- do 3,6-kratnik humane izpostavljenosti) je imelo 82 % podganjih samic popolnoma resorbirana legla z 92-odstotno poimplantacijsko izgubo (zgodnje resorpcije). V ločeni študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja, v kateri so podganje samce, ki so prejeli pralsetinib, parili z nezdravljenimi podganjimi samicami, pralsetinib ni vplival na intrauterino preživetje zarodkov (povprečne deleže poimplantacijske izgube legla ter povprečno število in deleže preživetja sposobnih zarodkov iz legla); pralsetinib so dajali samcem v odmerku 20 mg/kg (približno 1,4-kratna humana izpostavljenost (AUC) pri kliničnem odmerku 400 mg na podlagi toksikokinetičnih podatkov, zbranih v tej študiji). Poleg tega v tej študiji niso opazili s pralsetinibom povezanih učinkov na sposobnost razmnoževanja samcev (indeksi parjenja, plodnosti in brejosti).

V 13-tedenski toksikološki študiji ponavljajočih se odmerkov so pri podganjih samcih ugotovili mikroskopske znake tubularne degeneracije/atrofije v modih s sekundarnim celičnim drobirjem in zmanjšanim številom semenčic v svetlini epididimisov; to je koreliralo z manjšo povprečno maso mod in epididimisov ter makroskopsko opaženimi mehкими in majhnimi modi. Pri podganjih samicah so ugotovili degeneracijo rumenega telesca v jajčniku. Pri obeh spolih so te učinke opazili pri odmerkih pralsetiniba ≥ 10 mg/kg/dan; to je približno 0,9-kratnik humane izpostavljenosti glede na AUC ob kliničnem odmerku 400 mg.

V 13-tedenski toksikološki študiji s ponavljajočimi se odmerki pri opicah v odmerkih do 10 mg/kg/dan (približno 1-kratnik humane izpostavljenosti med uporabo odmerka 400 mg enkrat na dan) ni bilo izsledkov na reproduktivnih organih.

Genotoksičnost in karcinogenost

Pralsetinib v preizkusu bakterijske reverzne mutacije (Amesov test) *in vitro* ni bil mutagen; negativen je bil tako v preizkusu kromosomske aberacije v humanih limfocitih *in vitro* kot v mikrojedrnem testu v kostnem mozgu podgan *in vivo*.

Študij karcinogenosti s pralsetinibom niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

hipromeloza
mikrokristalna celuloza
predgelirani škrob
natrijev hidrogenkarbonat
citronska kislina
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

barvilo briljantno modro FCF (E 133)
hipromeloza
titanov dioksid (E 171)

Črnilo

šelak
propilenglikol (E 1520)
kalijev hidroksid
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature.
Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zaporko (polipropilen), varno za otroke, in folijsko oblogo ter vrečko s sušilnim sredstvom (silicijev dioksid).

Pakiranja po 60, 90 ali 120 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. november 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 15. september 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNOSTNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a(4) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za nadaljnjo potrditev učinkovitosti in varnosti pralsetiniba za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NDRP s preureditvijo gena RET mora imetnik dovoljenja za promet predložiti rezultate študije BLU-667-2303, randomizirane, odprte študije faze III pralsetiniba v primerjavi s standardno oskrbo za prvi red zdravljenja razsejanega NDRP s preureditvijo gena RET.	31. december 2026

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Gavreto 100 mg trde kapsule
pralsetinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg pralsetiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 trdih kapsul
90 trdih kapsul
120 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte vrečke s sušilnim sredstvom, ki jo najdete v plastenki

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1555/001 60 trdih kapsul
EU/1/21/1555/002 90 trdih kapsul
EU/1/21/1555/003 120 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

gavreto 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Gavreto 100 mg trde kapsule
pralsetinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg pralsetiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 trdih kapsul
90 trdih kapsul
120 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte vrečke s sušilnim sredstvom, ki jo najdete v plastenki

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. logo

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1555/001 60 trdih kapsul
EU/1/21/1555/002 90 trdih kapsul
EU/1/21/1555/003 120 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Gavreto 100 mg trde kapsule

pralsetinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Gavreto in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Gavreto
3. Kako jemati zdravilo Gavreto
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Gavreto
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Gavreto in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Gavreto

Zdravilo Gavreto je zdravilo za zdravljenje raka. Vsebuje učinkovino pralsetinib.

Za kaj uporabljamo zdravilo Gavreto

Zdravilo Gavreto uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalimi stadiji določene vrste raka pljuč, imenovanega "nedrobnocelični rak pljuč" (NDRP), ki ima posebno preureditev v genu RET, za bolnike, ki še niso bili zdravljeni z drugim zaviralcem RET.

Kako zdravilo Gavreto deluje

Pri bolnikih, pri katerih je rak posledica spremenjenega gena RET, sprememba v tem genu povzroči, da v telesu nastaja nenormalna beljakovina, imenovana fuzijska beljakovina RET. Ta lahko povzroči neobvladano rast celic in raka. Zdravilo Gavreto zavre delovanje fuzijske beljakovine RET in lahko pomaga upočasniti ali ustaviti rast raka pljuč. Prav tako lahko pomaga zmanjšati raka, ki ga imate.

Če imate vprašanja o tem, kako deluje zdravilo Gavreto ali zakaj ste ga dobili, vprašajte zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Gavreto

Ne jemljite zdravila Gavreto

- če ste alergični na pralsetinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Gavreto se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste kdaj imeli kakšne težave s pljuči ali dihanjem (razen raka pljuč),
- če ste imeli visok krvni tlak,
- če ste imeli težave z jetri,
- če ste imeli težave s krvavitvami,
- če ste kdaj imeli tuberkulozo ali če ste bili v tesnem stiku z nekom, ki ima ali je imel tuberkulozo. Vaš zdravnik bo morda opravil preiskave, da ugotovi, ali imate tuberkulozo.

Zdravilo Gavreto lahko povzroči neželene učinke, o katerih morate takoj obvestiti svojega zdravnika. Med njimi so:

- **vnetje pljuč (pnevmonitis).** Zdravilo Gavreto lahko med zdravljenjem povzroči hudo, življenje ogrožajoče ali smrtno vnetje pljuč. Znaki so lahko podobni znakom raka pljuč. Zdravnika morate takoj obvestiti, če se pojavijo novi bolezenski znaki ali poslabšajo obstoječi, kot so težko dihanje, kratka sapa, kašelj (z izkašljevanjem sluzi ali brez) ali zvišana telesna temperatura;
- **visok krvni tlak (hipertenzija).** Zdravilo Gavreto lahko poveča pojavljanje visokega krvnega tlaka. Zdravnik bo preveril krvni tlak pred začetkom zdravljenja, nato po 1 tednu zdravljenja in potem, kot bo potrebno. Če imate visok krvni tlak, ki ni dobro urejen z zdravili za uravnavanje krvnega tlaka, se posvetujte z zdravnikom; pomembno je namreč, da imate pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gavreto krvni tlak urejen;
- **okvara jeter (zvišanja transaminaz).** Zdravnik bo opravil preiskave krvi pred začetkom zdravljenja, nato na 2 tedna v prvih 3 mesecih zdravljenja in potem, kot bo potrebno. Namen tega je preveriti, da med jemanjem zdravila Gavreto nimate težav z jetri. Takoj obvestite zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih znakov: porumenelost kože ali očesnih beločnic, bolečine na desni strani trebuha, temen urin, srbeča koža, manjši občutek lakote kot po navadi, slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, utrujenost, hitrejše pojavljanje krvavitev ali podplutb kot po navadi;
- **težave s krvavitvami.** Med zdravljenjem z zdravilom Gavreto se lahko pojavijo resne krvavitve. Nemudoma sporočite zdravniku, če imate katerega koli od naslednjih simptomov: bruhanje krvi, bruhanje delcev, podobnih zrnom kave, izkašljevanje krvi ali krvnih strdkov, rožnat ali rjav urin, rdeče ali črno (podobno katranu) blato, nenavadne krvavitve ali modrice na koži, menstruacijska krvavitev, ki je močnejša kot običajno, nenavadna vaginalna krvavitev, pogoste krvavitve iz nosu, omotica ali težko prebujanje;
- **nenormalen EKG.** Zdravilo Gavreto lahko povzroči nenormalen elektrokardiogram (EKG). EKG bodo posneli pred in med zdravljenjem z zdravilom Gavreto. Zdravniku morate povedati, če ste omotični ali občutite razbijanje srca, kajti to sta lahko simptoma nenormalnega EKG.

Med jemanjem zdravila Gavreto bodite pozorni na te znake. Za več informacij glejte "Neželeni učinki" v poglavju 4.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Gavreto pri otrocih in mladostnikih ni raziskano. Zato ga ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Gavreto

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Gavreto lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil in nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Gavreto.

Preden začnete jemati zdravilo Gavreto, morate zdravnika ali farmacevta obvestiti, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

Naslednja zdravila lahko povečajo koncentracijo zdravila Gavreto v krvi:

- nekatera zdravila za zdravljenje aidsa/okužbe s HIV (npr. ritonavir, sakvinavir, kobicistat);
- nekatera zdravila za zdravljenje okužb. Med takšnimi so zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (antimikotična zdravila, kot so ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol) in zdravila za zdravljenje nekaterih vrst bakterijskih okužb (antibiotiki, kot sta klaritromicin in eritromicin);
- nekatera zdravila za zdravljenje depresije (npr. fluvoksamin, nefazodon);
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka in nepravilnega srčnega ritma npr. (verapamil, diltiazem).

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Gavreto:

- zdravila za ustavitev napadov krčev (konvulzij) (antiepileptična zdravila, kot je fenitoin ali karbamazepin);
- zdravila za zdravljenje tuberkuloze (npr. rifampicin, rifabutin);
- šentjanževka, zeliščno zdravilo za zdravljenje depresije.

Zdravilo Gavreto lahko vpliva na način delovanja nekaterih drugih zdravil, vključno s:

- ciklosporinom,
- paklitakselom,
- varfarinom.

Zgoraj naštetá zdravila niso edina zdravila, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom Gavreto.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Zdravilo Gavreto skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Gavreto ne pijte grenivkinega soka in ne jejte grenivk ali grenkih pomaranč.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Kontracepcija pri ženskah:

Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi. Če bi lahko zanosili (ste v rodni dobi), morate med zdravljenjem in vsaj še 2 tedna po koncu zdravljenja uporabljati visoko učinkovito kontracepcijsko zaščito, npr. dvojno mehansko kontracepcijo, na primer kondome in diafragmo. Zdravilo Gavreto lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih metod (kot so kontracepcijske tablete), zato hormonska kontracepcija v teh okoliščinah ne velja kot visoko učinkovita. Če se hormonski kontracepciji ni mogoče izogniti, jo je treba uporabljati v kombinaciji s kondomom.

Kontracepcija pri moških:

Moški, ki imajo partnerko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 1 teden po dokončanem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo, ki vključuje pregradno metodo.

Z zdravnikom se posvetujte o pravih načinih kontracepcije za vas in vašo partnerko.

Nosečnost:

Uporaba tega zdravila med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če je nujna. Pazite, da med zdravljenjem s tem zdravilom ne zanosite, kajti zdravilo lahko škoduje nerojenemu otroku. Zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih tveganjih jemanja zdravila Gavreto med nosečnostjo.

Preden boste začeli zdravljenje s tem zdravilom, bo zdravnik morda preveril, ali ste noseči.

Dojenje:

Obvestite zdravnika, če dojite ali nameravate dojit. Ni znano, ali zdravilo Gavreto prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem s tem zdravilom in vsaj še 1 teden po zadnjem odmerku ne smete dojit. Z zdravnikom se posvetujte o najboljšem načinu za hranjenje dojenčka med tem časom.

Plodnost:

To zdravilo lahko trajno zmanjša zmožnost, da bi imeli otroke. Svetujemo, da se z zdravnikom posvetujete o shranitvi semena ali jajčec, preden začnete uporabljati zdravilo Gavreto.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Gavreto lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil ali strojev. Zdravilo Gavreto lahko povzroči, da ste utrujeni. Če se to zgodi, ne smete upravljati vozil in strojev dokler se vaši simptomi ne izboljšajo. Pogovorite se z zdravnikom, če smete upravljati vozila ali stroje.

Zdravilo Gavreto vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Gavreto

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je 400 mg (4 kapsule) peroralno (z zaužitjem) enkrat na dan.

Če se pojavijo neželeni učinki, vam lahko zdravnik spremeni odmerek, zdravljenje z zdravilom začasno prekine ali ga dokončno ukine. Ne spreminjajte odmerka zdravila Gavreto in zdravila ne prenehajte jemati, če vam tega ne naroči zdravnik.

Zdravilo Gavreto je namenjeno za peroralno uporabo (za zaužitje). Kapsulo/kapsule zaužijte cele s kozarcem vode in na prazen želodec. Ne jejte vsaj dve uri pred tem, ko vzamete zdravilo Gavreto, in vsaj še eno uro po tem.

Če po zaužitju odmerka zdravila Gavreto bruhate, ne vzemite dodatnega odmerka. Vzemite svoj redni odmerek zdravila Gavreto naslednji dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Gavreto, kot bi smeli

Če ste po nesreči vzeli preveč kapsul, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško oskrbo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Gavreto

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Gavreto, ga vzemite takoj, ko se spomnite, še isti dan. Naslednji dan vzemite svoj redni odmerek zdravila Gavreto.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejši neželeni učinki

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Zdravnika takoj obvestite, če se pri vas pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov (glejte tudi poglavje 2):

- novonastalo ali poslabšano težko dihanje, kratka sapa, kašelj (s sluzjo ali brez nje) ali zvišana telesna temperatura
- visok krvni tlak
- porumenelost kože ali očesnih beločnic, bolečine na desni strani trebuha, temen urin, srbeča koža, manjši občutek lakote kot po navadi, slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, utrujenost, hitrejša pojavljanje krvavitev ali podplutb kot po navadi (to so možni znaki težav z jetri)
- krvavitev s simptomi, kot je izkašljevanje krvi

Drugi neželeni učinki:

Zdravnika ali farmacevta obvestite, če se pri vas pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužba pljuč
- okužba mehurja
- s preiskavo krvi ugotovljeno zmanjšano število rdečih krvnih celic
- s preiskavo krvi ugotovljeno zmanjšano število vrste belih krvnih celic (npr. nevtrofilcev, limfocitov itn.)
- majhno število trombocitov
- s preiskavo krvi ugotovljena povečana ali zmanjšana količina mineralov v krvi
- spremenjen okus
- glavobol
- zvišan krvni tlak
- krvavitev
- vnetje pljuč
- kašelj
- kratka sapa
- zaprtje
- driska
- suhost oči, ust in kože
- bolečine v trebuhu
- bruhanje
- porumenela koža in oči
- izpuščaj
- bolečina v kosteh ali mišicah
- pomanjkanje energije
- otekanje (npr. stopal, gležnjev, obraza, oči, sklepov)
- zvišana telesna temperatura

- s preiskavo krvi ugotovljena spremenjena raven snovi, ki nastajajo v jetrih (aspartat-aminotransferaza, alanin-aminotransferaza, alkalna fosfataza, bilirubin)
- s preiskavo krvi ugotovljena zvišana raven snovi, pomembne za oceno delovanja ledvic (kreatinin)
- s preiskavo krvi ugotovljena zvišana raven encima (kreatin-fosfokinaze) v krvi, pomembnega za delovanje mišic

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- boleča oteklost in razjede v ustih
- podaljšanje intervala QT na EKG

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- tuberkuloza

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Gavreto

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke in na škatli poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Če opazite, da je plastenka poškodovana ali da ima znake, da jo je že kdo odpiral, zdravila ne uporabite.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Gavreto

- Učinkovina je pralsetinib. Ena trda kapsula vsebuje 100 mg pralsetiniba.
- Druge sestavine so:
 - Vsebina kapsule vsebuje: hipromelozo, mikrokristalno celulozo, predgelirani škrob, natrijev hidrogenkarbonat, citronska kislina in magnezijev stearat (glejte poglavje 2. "Zdravilo Gavreto vsebuje natrij").
 - Ovojnica kapsule vsebuje: barvilo briljantno modro FCF (E 133), hipromelozo in titanov dioksid (E 171).
 - Črnilo vsebuje: šelak, propilenglikol (E 1520), kalijev hidroksid in titanov dioksid (E 171).

Izgled zdravila Gavreto in vsebina pakiranja

Trde kapsule Gavreto 100 mg so svetlo modre, motne trde kapsule, ki imajo z belim črnilom na telesu kapsule natisnjeno oznako "BLU-667" in na pokrovčku kapsule oznako "100 mg".

Zdravilo Gavreto je na voljo v platenki, ki ima za otroke varno zaporko; platenke vsebujejo 60, 90 ali 120 trdih kapsul in vrečko s sušilnim sredstvom. Vsaka škatla vsebuje eno platenko.

Vrečko s sušilnim sredstvom hranite v platenki. Sušilno sredstvo je snov, ki vsrkava vlago; polnjena je v majhni vrečki in je namenjena za zaščito kapsul pred vlago. Ne zaužijte sušilnega sredstva.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.