

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GAVRETO 100 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține pralsetinib 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulă opacă, de culoare albastru deschis, dimensiunea 0 (22 mm lungime x 7 mm lățime), inscripționată cu „BLU-667” pe corpul capsulei și cu „100 mg” pe capacul capsulei, cu cerneală albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gavreto este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm pulmonar fără celule mici (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru fuziunea genei rearanjate în timpul transfecției (*rearranged during transfection*, RET), netratați anterior cu un inhibitor RET.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Selecția pacienților în vederea tratamentului NSCLC avansat, pozitiv pentru fuziunea RET, trebuie să se bazeze pe o metodă de testare validată.

Doze

Doza recomandată de pralsetinib este de 400 mg o dată pe zi, pe stomacul gol (vezi mod de administrare). Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Dacă apar vărsături după administrarea unei doze de pralsetinib, pacientul nu trebuie să-și administreze o altă doză, ci să continue tratamentul cu următoarea doză programată.

Doze omise

Dacă omite administrarea unei doze de pralsetinib, pacientul trebuie să administreze doza omisă cât mai curând posibil, în aceeași zi. În ziua următoare se va relua schema de administrare zilnică uzuală a pralsetinib.

Ajustări ale dozei în caz de apariție a reacțiilor adverse

Pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse se poate lua în considerare întreruperea tratamentului cu sau fără reducerea dozei, în funcție de severitatea reacțiilor și de manifestările clinice.

Pacienților li se poate reduce doza în trepte de câte 100 mg până la o doză minimă de 100 mg administrată o dată pe zi. Gavreto trebuie întrerupt definitiv în caz de intoleranță la doza de 100 mg administrată oral, o dată pe zi.

Recomandările privind ajustarea dozelor în caz de apariție a reacțiilor adverse sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Recomandările privind ajustarea dozei de Gavreto în caz de apariție a reacțiilor adverse

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea dozei
Pneumonită/Pneumopatie interstițială (PI) (vezi pct. 4.4).	Gradul 1 sau 2	Se întrerupe tratamentul cu Gavreto până la rezoluție. Se reia tratamentul în doză redusă. În caz de reapariție a pneumonitei/PI, se întrerupe definitiv tratamentul cu Gavreto.
	Gradul 3 sau 4	În caz de pneumonită/PI, se întrerupe definitiv tratamentul.
Hipertensiune arterială	Gradul 3	Dacă hipertensiunea arterială de gradul 3 persistă în pofida terapiei antihipertensive optime, se întrerupe tratamentul cu Gavreto. Tratamentul se reia în doză redusă în momentul în care hipertensiunea arterială este controlată.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv tratamentul cu Gavreto.
Creșteri ale valorilor transaminazelor	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe tratamentul cu Gavreto și se monitorizează valorile aspartataminotransferazei (AST) și ale alaninaminotransferazei (ALT) o dată pe săptămână până la rezoluția la grad 1 sau revenirea la valorile inițiale. Se reia tratamentul cu o doză redusă. În cazul reapariției creșterii de grad 3 sau mai severe ale valorilor transaminazelor se întrerupe definitiv tratamentul cu Gavreto.
Evenimente hemoragice	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe tratamentul cu Gavreto până la rezoluție de grad 1. Se reia tratamentul în doză redusă. Se întrerupe permanent Gavreto în cazul evenimentelor care pun în pericol viața sau evenimente hemoragice recurente severe.
Prelungirea intervalului QT	Gradul 3	Se întrerupe tratamentul cu Gavreto pentru intervale QT > 500 ms, până când intervalul QT revine la < 470 ms.

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea dozei
		Se reia tratamentul în aceeași doză dacă factorii de risc care cauzează prelungirea intervalului QT sunt identificați și corectați. Se reia tratamentul în doză redusă dacă factorii de risc care cauzează prelungirea intervalului QT nu sunt identificați
Alte reacții adverse semnificative clinic (vezi pct. 4.8)	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe tratamentul cu Gavreto până la ameliorarea la grad ≤ 2 . Se va relua tratamentul la o doză redusă. În cazul reacțiilor adverse recurente de grad 4, se întrerupe definitiv tratamentul.

^a Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versiunea 4.03.

Ajustarea dozei în cazul administrării cu citocromul P-450 (CYP)3A4 și/sau cu inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P)

Administrarea pralsetinib în asociere cu unul dintre următorii trebuie evitată (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5):

- Asocierea de inhibitori ai gp-P și inhibitori puternici ai CYP3A4
- Inhibitori puternici ai CYP3A4
- Inhibitori moderați ai CYP3A4
- Inhibitori ai gp-P
- Asocierea de inhibitori ai gp-P și inhibitori moderați ai CYP3A4

Dacă nu poate fi evitată administrarea în asociere cu unul dintre inhibitorii de mai sus, doza uzuală de pralsetinib trebuie redusă conform recomandărilor din tabelul 2. După ce s-a întrerupt administrarea în asociere a inhibitorului pe o durată de până la 3 până la 5 timpi de înjumătățire plasmatică, se poate relua tratamentul cu pralsetinib în doza administrată anterior utilizării inhibitorului.

Tabelul 2. Recomandările privind ajustarea dozei de Gavreto în cazul administrării concomitente cu CYP3A4 și/sau inhibitori ai gp-P

Doza uzuală de Gavreto	Doza recomandată de Gavreto	
	Asocierea de inhibitori ai gp-P și inhibitori puternici ai CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitori puternici ai CYP3A4; • Inhibitori moderați ai CYP3A4; • Inhibitori ai gp-P; • Asocierea de inhibitori ai gp-P și inhibitori moderați ai CYP3A4;
400 mg o dată pe zi administrată oral	200 mg o dată pe zi administrată oral	300 mg o dată pe zi administrată oral
300 mg o dată pe zi administrată oral	200 mg o dată pe zi administrată oral	200 mg o dată pe zi administrată oral
200 mg o dată pe zi administrată oral	100 mg o dată pe zi administrată oral	100 mg o dată pe zi administrată oral

Ajustarea dozei în cazul administrării cu inductori ai CYP3A4

Administrarea pralsetinib în asociere cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este recomandată ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei [CL_{CR}] de 30 până la 89 ml/min, estimat prin formula Cockcroft-Gault). Pralsetinib nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (CL_{CR} de 15 până la 29 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal ($CL_{CR} < 15$ ml/min). Deoarece eliminarea pralsetinib pe cale renală este neglijabilă, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este recomandată ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală \leq limita superioară a valorilor normale [LSVN] și valorile aspartat aminotransferazei [AST] $>$ LSVN sau bilirubina totală > 1 până la 1,5 ori LSVN și orice valori AST), insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală $> 1,5$ până la de 3 ori LSVN și orice valori AST) sau insuficiență hepatică severă (bilirubina totală > 3 ori LSVN și orice valori AST) (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, cu NSCLC avansat pozitiv pentru fuziunea *RET*, siguranța și eficacitatea pralsetinib nu au fost investigate. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Gavreto este indicat pentru administrare pe cale orală. Pacienții trebuie să înghită capsulele întregi cu un pahar de apă, pe stomacul gol. Nu trebuie să consume alimente timp de cel puțin 2 ore înainte și cel puțin o oră după administrarea pralsetinib (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pneumonită/PI

La pacienții cărora li se administrează pralsetinib în cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri severe, cu risc vital sau letale de pneumonită/PI (vezi pct. 4.8). Pacienții cu pneumonită sau PI simptomatice din punct de vedere clinic au fost excluși din studiile clinice.

Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului pentru a raporta orice simptome respiratorii noi apărute sau agravate.

Pacienții care se prezintă cu simptome respiratorii acute sau agravate, sugestive pentru pneumonită/PI (de exemplu, dispnee, tuse și febră) trebuie investigați pentru excluderea altor etiologii posibile. Dacă se consideră că apariția pneumonitei/PI este legată de administrarea pralsetinib, tratamentul cu Gavreto se întrerupe, dozele se reduc sau se oprește definitiv tratamentul, în funcție de severitatea pneumonitei/PI confirmate (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială

La pacienții cărora li se administrează pralsetinib în cadrul studiilor clinice s-a observat hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.8). Hipertensiunea arterială legată de tratament a fost cel mai frecvent abordată terapeutic prin administrarea de medicamente antihipertensive.

Tratamentul cu Gavreto nu trebuie inițiat la pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată. Hipertensiunea arterială preexistentă trebuie controlată în mod adecvat înainte de a începe tratamentul cu Gavreto. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale după 1 săptămână, iar ulterior cel puțin o dată pe lună și după cum este indicat clinic. Terapia antihipertensivă se va iniția sau ajusta după caz. În funcție de severitatea hipertensiunii arteriale observate în timpul tratamentului cu Gavreto, se întrerupe sau se reduc dozele sau se oprește definitiv tratamentul (vezi pct. 4.2).

Creșteri ale valorilor transaminazelor

La pacienții cărora li se administrează pralsetinib în cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri severe de creșteri ale valorilor transaminazelor (vezi pct. 4.8).

Valorile ALT și AST trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului cu Gavreto, la intervale de 2 săptămâni în primele 3 luni, iar ulterior lunar și după cum este indicat clinic. În funcție de severitatea creșterii valorilor transaminazelor observate în timpul tratamentului cu Gavreto, se întrerup sau reduc dozele sau se oprește definitiv tratamentul (vezi pct. 4.2).

Evenimente hemoragice

Pot apărea evenimente hemoragice severe, inclusiv letale în asociere cu administrarea Gavreto. La pacienții care prezintă hemoragii ce pun în pericol viața sau hemoragii severe recurente, tratamentul cu Gavreto trebuie întrerupt definitiv (vezi pct. 4.2).

Prelungirea intervalului QT

La pacienții cărora li se administrează Gavreto în cadrul studiilor clinice s-a observat prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.8). Prin urmare, înainte de începerea tratamentului cu Gavreto, pacienții trebuie să prezinte valori ale intervalului QTc ≤ 470 ms și concentrații ale electroliților serici în intervalul de referință normal. Hipopotasemia, hipomagneziemia și hipocalcemia trebuie corectate atât înainte de inițierea tratamentului cu Gavreto, cât și pe parcursul acestuia. Valorile electrocardiogramelor (EKG) și ale electroliților serici trebuie monitorizate la sfârșitul primei săptămâni și al primei luni de tratament cu Gavreto, apoi periodic, după cum este indicat clinic, în funcție și de prezența altor factori de risc (de exemplu, diaree intercurrentă, vărsături, greață, medicamente administrate concomitent).

Pralsetinib trebuie administrat cu prudență la pacienții cu aritmii cardiace sau cu prelungirea intervalului QT în antecedente, precum și la pacienți care urmează tratament cu inhibitori CYP 3A4 puternici sau cu alte medicamente a căror asociere cu prelungirea intervalului QT/QTc este cunoscută.

Poate fi necesară întreruperea temporară, ajustarea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Gavreto (vezi pct. 4.2).

Tuberculoza

La pacienții cărora li s-a administrat Gavreto s-au raportat cazuri de tuberculoză, în majoritatea cazurilor, extrapulmonară. Înainte de a începe tratamentul, pacienții trebuie evaluați pentru depistarea tuberculozei active și inactive („latente”), conform recomandărilor locale. La pacienții cu tuberculoză activă sau latentă, terapia antimicobacteriană standard trebuie inițiată înainte de începerea tratamentului cu Gavreto.

Interacțiuni medicamentoase

Administrarea concomitentă a Gavreto cu asocierea de inhibitori ai gp-P și inhibitori puternici ai CYP3A4, inhibitori ai gp-P, inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 sau inhibitori moderați ai CYP3A4 și ai gp-P combinați trebuie evitată deoarece aceștia pot crește concentrațiile plasmatice ale pralsetinib (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Administrarea Gavreto în asociere cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece aceștia pot scădea concentrațiile plasmatice ale pralsetinib (vezi pct. 4.2 și pct. 4.5).

Fertilitatea și sarcina

Pacienții de sex masculin ale căror parteneri sunt femei cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente, care includ o metodă de barieră, pe durata tratamentului cu Gavreto și timp de minimum încă 1 săptămână după administrarea dozei finale (vezi pct. 4.6).

Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să nu rămână gravide pe durata tratamentului cu Gavreto. În cazul pacienților de sex feminin se impune utilizarea unei metode cu eficacitate înaltă de tip non-hormonal, deoarece pralsetinib poate anula efectul contraceptivelor hormonale. Dacă nu se poate evita utilizarea unei metode contraceptive hormonale, aceasta trebuie combinată cu utilizarea prezervativului. Metoda contraceptivă eficientă trebuie utilizată în continuare cel puțin 2 săptămâni după administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.6).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori ai CYP3A4 și/sau ai gp-P

Inhibitori ai gp-P: Administrarea pralsetinib în doză unică de 200 mg în asociere cu ciclosporina în doză unică de 600 mg (inhibitori ai gp-P și slab-moderați ai CYP3A4) la subiecții sănătoși a crescut valoarea $ASC_{0-\infty}$ a pralsetinib cu 81% și a C_{max} cu 48%, în raport cu o doză de 200 mg de pralsetinib administrat în monoterapie.

Asocierea de inhibitori ai gp-P și inhibitori puternici ai CYP3A4: Administrarea pralsetinib în doză unică de 200 mg o dată pe zi în asociere cu itraconazol în doză unică de 200 mg o dată pe zi (inhibitori ai gp-P și inhibitori puternici ai CYP3A4) a crescut valoarea $ASC_{0-\infty}$ a pralsetinib cu 251% și a C_{max} cu 84%, comparativ cu pralsetinib administrat în monoterapie.

Administrarea pralsetinib în asociere cu inhibitori ai gp-P și/sau inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 poate crește concentrațiile plasmatice ale pralsetinibului, ceea ce poate crește riscul de reacții adverse ale pralsetinib. Trebuie evitată administrarea concomitentă de pralsetinib cu următoarele (vezi pct. 4.4):

- asocierea de inhibitori ai gp-P și inhibitori puternici ai CYP3A4 (care includ, dar nu exclusiv, ketoconazol, itraconazol, cobicistat, claritromicină, ritonavir sau saquinavir)
- inhibitori puternici ai CYP3A4 (care includ, dar nu exclusiv, telitromicină, troleandomicină, voriconazol, ceritinib, idelalisib, nefazodonă, nelfinavir sau suc de grapefrut)
- inhibitori moderați ai CYP3A4 (care includ, dar nu exclusiv, aprepitant, ciprofloxacina, conivaptan, crizotinib, fluconazol, fluvoxamină, imatinib, isavuconazol sau tofisopam)
- inhibitori ai gp-P (care includ, dar nu exclusiv, ciclosporină, carvedilol sau chinidină)
- asocierea de inhibitori ai gp-P și inhibitori moderați ai CYP3A4 (care includ, dar nu exclusiv, dronedaronă, diltiazem, eritromicină, verapamil)

Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă cu oricare dintre inhibitorii de mai sus, doza curentă de pralsetinib trebuie redusă (pct. 4.2).

Inductori puternici ai CYP3A4

Administrarea pralsetinib în asociere cu inductori puternici ai CYP3A4 poate scădea concentrațiile plasmatice ale pralsetinibului, ceea ce poate diminua eficacitatea pralsetinib. Administrarea pralsetinib în doză unică de 400 mg în asociere cu rifampicină în doză unică de 600 mg o dată pe zi (un inductor puternic al CYP3A4) a scăzut valoarea $ASC_{0-\infty}$ a pralsetinib cu 68% și a C_{max} cu 30%. Ca urmare, trebuie evitată administrarea pralsetinib în asociere cu inductori puternici ai CYP3A4 (care includ, dar nu exclusiv, carbamazepină, fenitoină, rifabutină, rifampicină și sunătoare [*Hypericum perforatum*]) (vezi pct. 4.4).

Substraturi sensibile ale CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 și MATE2-K cu index terapeutic îngust

Administrarea concomitentă a pralsetinib poate modifica expunerea la medicamentele care constituie substraturi sensibile pentru enzimele CYP (CYP3A4, CYP2C9 și CYP2C8) și transportori (gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 și MATE2-K). Trebuie evitată administrarea medicamentelor substrat pentru aceste enzime CYP și transportori cu index terapeutic îngust (care includ, dar nu exclusiv, ciclosporină, paclitaxel și warfarină).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/contracepția la femei și bărbați

Femeile cu potențial fertil trebuie informate despre faptul că pralsetinib poate avea efecte nocive asupra fătului (vezi pct. 5.3).

Înainte de inițierea tratamentului cu Gavreto trebuie exclusă prezența sarcinii la femeile cu potențial fertil.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive non-hormonale cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului și timp de încă cel puțin 2 săptămâni după administrarea ultimei doze de Gavreto (vezi pct. 4.4).

Bărbații ale căror partenere au potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente, care includ o metodă de barieră, pe durata tratamentului cu Gavreto și timp de încă cel puțin 1 săptămână după administrarea ultimei doze de Gavreto.

Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului în cazul apariției unei sarcini sau dacă se suspectează apariția sarcinii în timpul tratamentului cu Gavreto.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea pralsetinib la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi punctul 5.3).

Pe baza mecanismului de acțiune și a rezultatelor studiilor la animale, pralsetinib poate avea efecte nocive asupra fătului atunci când este administrat la femeile gravide.

Gavreto nu trebuie utilizat pe perioada sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu pralsetinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pralsetinib sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru sugarii alăptați.

Alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Gavreto și timp de încă 1 săptămână după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectele pralsetinib asupra fertilității.

Pe baza rezultatelor non-clinice privind siguranța, fertilitatea poate fi compromisă în timpul tratamentului cu pralsetinib (vezi pct. 5.3). Înainte de a începe tratamentul, femeile și bărbații trebuie să solicite consiliere cu privire la metodele eficace de preservare a fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Gavreto are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Se recomandă prudență la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, întrucât pacienții pot prezenta fatigabilitate în timpul tratamentului cu Gavreto (vezi punctul 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost anemia (53,0%), creșterea valorilor aspartataminotransferazei (49,1%), neutropenia (46,7%), durere musculoscheletală (44,4%), constipația (43,9%), oboseala (42,2%), creșterea valorilor alaninaminotransferazei (37,0%), leucopenia (37,0%) și hipertensiunea arterială (35,0%).

Reacțiile adverse grave cele mai frecvente au fost pneumonia (15,6%), pneumonita (5,7%) și anemia (5,2%).

Reacțiile adverse grave cele mai frecvente au fost anemia (22,4%), neutropenia (21,1%), hipertensiunea arterială (17,6%), pneumonia (15,4%) și limfopenia (17,4%).

Pe baza datelor din studiile clinice, relațiile expunere-răspuns pentru orice reacție adversă de gradul 3 sau 4 au fost observate la niveluri mai mari de expunere, intervalul de timp până la debutul reacțiilor adverse fiind mai scurt în contextul creșterii expunerii la pralsetinib.

Reduceri ale dozelor din cauza reacțiilor adverse au fost înregistrate la 46,7% dintre pacienții tratați cu Gavreto. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat reducerea dozei au fost neutropenia (15,6%), anemia (10,6%), limfopenia (7,2%), pneumonita (5,7%), valori crescute ale creatinfosfokinazei serice (5,2%), hipertensiunea arterială (4,8%), leucopenia (4,6%) și fatigabilitatea (4,1%).

Cazurile de întrerupere definitivă din cauza reacțiilor adverse au fost înregistrate la 10,6% dintre pacienții tratați cu Gavreto. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea definitivă a tratamentului cu Gavreto au fost pneumonia și pneumonita (2,6% și, respectiv 2,2%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Populația pentru analiza siguranței include 540 de pacienți, în total, dintre care 281 cu NSCLC în stadiu avansat, precum și pacienți cu alte tumori solide (inclusiv cancer tiroidian cu fuziune RET și cancer tiroidian medular cu mutație RET), cărora li s-a administrat pralsetinib la o doză inițială de 400 mg, vezi pct. 5.1. Nu au fost observate diferențe relevante clinic în profilul de siguranță din cadrul indicațiilor.

Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu Gavreto în studiul ARROW sunt enumerate mai jos (tabelul 3), conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite pe baza convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței și severității.

Tabelul 3. Reacțiile adverse raportate în studiul clinic ARROW (N=540) la toți pacienții cărora li s-a administrat Gavreto 400 mg

Clasa de aparate, sisteme și organe / Reacții adverse	Categoria de frecvență	Toate gradele %	Gradele 3-4 %
Infecții și infestări			
Pneumonie ¹	Foarte frecvente	22,4	13,1
Infecție a tractului urinar		14,8	4,4
Tuberculoză ²	Mai puțin frecvente	0,7	0,4
Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie ³	Foarte frecvente	53,0	22,4
Neutropenie ⁴		46,7	21,1
Leucopenie ⁵		37,0	8,9
Limfopenie ⁶		26,9	17,4
Trombocitopenie ⁷		19,6	4,8
Tulburări metabolice și de nutriție			
Hipocalcemie	Foarte frecvente	23,1	3,9
Hiperfosfatemie		17,4	0,2
Hipoalbuminemie		14,8	-
Hipofosfatemie		13,0	6,7
Hiponatremie		12,2	4,4
Tulburări ale sistemului nervos			
Cefalee ⁸	Foarte frecvente	18,0	0,6
Tulburări ale gustului ⁹		16,7	-
Tulburări vasculare			
Hipertensiune arterială ¹⁰	Foarte frecvente	35,0	17,6
Hemoragie ¹¹		20,6	3,9
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Tuse ¹²	Foarte frecvente	28,1	0,6
Dispnee		20,4	2,0
Pneumonie ¹³		12,2	3,3
Tulburări gastro-intestinale			
Constipație	Foarte frecvente	43,9	0,6
Diaree		33,1	3,1
Greață		19,6	0,2
Durere abdominală ¹⁴		17,8	1,5
Xerostomie		16,5	-
Vărsături		14,8	1,1
Stomatită ¹⁵		Frecvente	6,9
Tulburări hepatobiliare			
Valori crescute ale aspartataminotransferazei*	Foarte frecvente	49,1	6,9
Valori crescute ale alaninaminotransferazei*		37,0	4,8
Hiperbilirubinemie ¹⁶		14,4	1,7
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupție cutanată tranzitorie ¹⁷	Foarte frecvente	19,1	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Durere musculo-scheletică ¹⁸	Foarte frecvente	44,4	2,6

Clasa de aparate, sisteme și organe / Reacții adverse	Categoria de frecvență	Toate gradele %	Gradele 3-4 %
Valori crescute ale creatinfosfokinazei serice		16,7	7,6
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Oboseală ¹⁹	Foarte frecvente	42,2	4,1
Edeme ²⁰		31,5	0,2
Febră		27,8	1,5
Tulburări cardiace			
Prelungirea intervalului QT ²¹	Frecvente	5,2	0,4
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Valori crescute ale creatininei serice	Foarte frecvente	25,4	0,6
Investigații diagnostice			
Valori crescute ale fosfatazei alcaline serice	Foarte frecvente	12,0	1,5

¹ include pneumonie, pneumonie cauzată de *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie cu *Citomegalovirus*, pneumonie atipică, infecție a plămânilor, pneumonie bacteriană, pneumonie cauzată de *Haemophilus*, pneumonie gripală, pneumonie streptococică, pneumonie cauzată de *Moraxella*, pneumonie stafilococică, pneumonie cauzată de *Pseudomonas*, pneumonie micobacteriană atipică, pneumonie cauzată de *Legionella*

² majoritatea cazurilor au raportat tuberculoză extrapulmonară, cum ar fi tuberculoza ganglionară, tuberculoza peritoneală sau tuberculoza renală

³ include anemie, scăderea valorilor hematocritului, scăderea numărului de hematii, scăderea hemoglobinei, anemie aplastică

⁴ include scăderea numărului de neutrofile, neutropenie

⁵ include scăderea numărului de leucocite, leucopenie

⁶ include limfopenie, scăderea numărului de limfocite

⁷ include trombocitopenie, scăderea numărului de trombocite

⁸ include cefalee, cefalee de tensiune

⁹ include ageuzie, disgeuzie

¹⁰ include hipertensiune arterială, creșterea tensiunii arteriale

¹¹ include 39 termeni preferați pentru hemoragie conform SMQ (interogare standard MedDRA) restrânsă (excluzând termenii de laborator), cu excluderea termenilor referitori la administrarea invazivă de medicamente, a termenilor legați de ruptură, a coagulopatiei intravasculare diseminate, a termenilor referitori la hemoragii traumatice și a termenilor hemoragici legați de sarcină, naștere sau perioada neonatală

¹² include tuse, tuse productivă

¹³ include pneumonită, boală pulmonară interstițială

¹⁴ include durere abdominală, durere abdominală în partea superioară

¹⁵ include stomatită, ulcer aftos

¹⁶ include creșterea valorilor bilirubinei sanguine, hiperbilirubinemie, creșterea valorilor bilirubinei conjugate, creșterea valorilor bilirubinei neconjugate sanguine)

¹⁷ include erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculo-papulară, dermatită acneiformă, eritem, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pustulară, erupție cutanată maculară, erupție cutanată eritematoasă

¹⁸ include durere toracică musculo-scheletică, mialgie, artralgie, durere la nivelul extremităților, durere cervicală, durere musculo-scheletică, durere lombară, durere osoasă, durere spinală, durere la nivelul extremităților, durere cervicală, durere musculo-scheletică, durere lombară, durere osoasă, durere spinală, durere la nivelul extremităților, durere cervicală, durere musculo-scheletică, durere lombară, durere osoasă, durere spinală, durere la nivelul extremităților

¹⁹ include astenie, fatigabilitate

²⁰ includ edeme, edem facial, edeme periferice, edem facial, edem periorbital, edem palpebral, edem generalizat, tumefacție, edem localizat

²¹ include prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, sindrom de QT lung

* aditional, au fost raportate creșteri ale transaminazelor la 3,7% (0,6% Gradele 3-4)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pneumonită/PI

Pneumonia și PI au apărut la 12,2% din 540 pacienți cu NSCLC sau alte tumori solide, înrolați în studiul ARROW și cărora li s-a administrat Gavreto (vezi pct. 4.4). În rândul pacienților care au dezvoltat pneumonită/PI, intervalul median de timp până la debut a fost de 16,1 săptămâni.

Reacțiile adverse grave de pneumonită/PI au fost raportate la 5,7% dintre pacienți, incluzând evenimentele de grad 3 (2,8%), grad 4 (0,6%) și un eveniment (grad 5) letal (0,2%).

În studiile clinice, majoritatea pacienților cu pneumonită de grad 1 sau grad 2 au putut continua tratamentul fără ca pneumonita/PI să reapară după întreruperea administrării și reducerea dozelor. La 8,9% dintre pacienți a fost necesară întreruperea administrării dozelor, 5,7% au necesitat reducerea dozei de Gavreto și 2,2% au necesitat întreruperea definitivă a tratamentului din cauza pneumonitei/PI. Durata mediană până la rezoluție a fost de 4,3 săptămâni.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială (inclusiv tensiunea arterială crescută) a apărut la 35,0% dintre cei 540 pacienți cu NSCLC sau alte tumori solide, incluzând evenimente cu grad de severitate ≤ 2 la 17,4% și gradul 3 la 17,6% dintre pacienți. Nu au fost raportate evenimente de gradul 4 sau 5. În rândul pacienților care au prezentat hipertensiune arterială, intervalul median de timp până la debut a fost de 2,1 săptămâni.

Reacțiile adverse grave de hipertensiune arterială au fost raportate la 1,3% dintre toți pacienții (toate evenimente de grad 3).

Întreruperea administrării dozelor a apărut la 8,0% dintre pacienți, reducerea dozei la 4,8% și un pacient (0,2%) a necesitat întreruperea definitivă a tratamentului. Durata mediană până la rezoluție a fost de 4,0 săptămâni.

Creșterea valorilor transaminazelor

Creșterea valorilor AST a fost înregistrată la 49,1% din 540 pacienți, inclusiv reacții de grad 3 sau 4 la 6,9% dintre pacienți. Creșterea valorilor ALT a fost înregistrată la 37,0% dintre pacienți, inclusiv evenimente de gradul 3 sau 4 la 4,8% dintre pacienți. Intervalul median de timp până la prima apariție a creșterii AST a fost de 2,1 săptămâni și până la creșterea ALT, de 3,5 săptămâni.

Au fost raportate reacții adverse grave de creștere a valorilor AST și ALT, pentru 0,7% și, respectiv 0,6% din totalitatea pacienților.

Întreruperea administrării dozelor, datorită creșterii valorilor AST sau ALT a apărut la 5,0% și, respectiv 3,9% dintre pacienți și reducerea dozei la 2,0% și, respectiv la 1,5% dintre pacienți. Niciun pacient nu a necesitat întreruperea definitivă a tratamentului. Timpul median până la rezoluție a fost de 6,0 și, respectiv 5,1 săptămâni pentru valorile AST și ALT crescute.

Evenimente hemoragice

Evenimentele hemoragice au fost înregistrate la 20,6% dintre cei 540 de pacienți, inclusiv evenimente de grad 3 la 3,7% dintre pacienți și un eveniment de grad 4, respectiv un eveniment letal (grad 5) au fost înregistrate la câte un pacient (0,2%).

Pentru 3,9% dintre pacienți au fost raportate reacții adverse grave de hemoragie.

La șaptesprezece pacienți (3,1%) a fost necesară întreruperea dozelor. Reducerea dozei sau întreruperea permanentă a administrării dozelor din cauza hemoragiei au apărut la 0,4% și, respectiv la 0,2% dintre pacienți.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT a survenit la 5,2% dintre cei 540 de pacienți cu NSCLC sau alte tumori solide. La 2 pacienți (0,4%) evenimentul advers a fost considerat grav. Pacienții au prezentat, în majoritate, evenimente adverse non-severe – mai exact, de grad 1 la 21 (3,9%) pacienți și de grad 2 la 5 (0,9%) pacienți. Doi pacienți (0,4%) au prezentat evenimente adverse de grad 3 constând în prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, care s-au remis în ambele cazuri. Nu s-au

înregistrat cazuri cu risc vital sau letale de prelungire a intervalului QT. Trei pacienți (0,6%) au prezentat un eveniment care nu s-a remis până la momentul limită pentru colectarea datelor. La doi pacienți cu prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă a fost necesară reducerea dozelor, respectiv întreruperea temporară a tratamentului. Niciun eveniment de prelungire a intervalului QT nu a determinat întreruperea permanentă a tratamentului cu pralsetinib.

Infecții

Infecțiile au apărut frecvent la 66,1% dintre cei 540 de pacienți pe parcursul perioadei mediane de tratament de 15,9 luni. Cel mai frecvent (>10%) au fost raportate pneumonie și infecție a tractului urinar (22,4% și, respectiv, 14,8%). Majoritatea infecțiilor au fost ușoare (grad 1 sau 2) și s-au remis; cazuri de infecție severă (grad ≥ 3) au fost înregistrate la 30,4% dintre pacienți (soldate cu deces pentru 4,1%).

Infecțiile raportate ca grave au survenit la 18,5% dintre pacienți. Cea mai frecventă (>2%) din categoria infecțiilor severe a fost pneumonia (15,6%), urmată de infecția tractului urinar (3,7%) și sepsis (3,7%). La majoritatea pacienților cu sepsis s-a raportat pneumonie sau infecție de tract urinar concomitentă.

Întreruperea administrării dozelor din cauza infecției a fost înregistrată la 12,8% dintre pacienți (în special din cauza pneumoniei [10,9%] și a infecției tractului urinar [2,6%]). Doza a fost redusă din cauza infecțiilor la 3,7% dintre pacienți (în special din cauza pneumoniei [3,5%]). Întreruperea definitivă a tratamentului a fost necesară la 2,6% dintre pacienți din cauza infecțiilor (în special din cauza pneumoniei [2,6%]).

Vârșnici

În cadrul studiului ARROW (N=540), 30,9% dintre pacienți au avut vârsta de 65 ani și peste. Comparativ cu pacienții mai tineri (vârsta < 65 ani), mai mulți pacienți cu vârsta ≥ 65 ani au raportat reacții adverse care au condus la întreruperea permanentă a administrării dozelor (29,3% comparativ cu 18,8%). Dintre evenimentele raportate frecvent cu o incidență mai mare în rândul pacienților vârstnici (≥ 65 ani), hipertensiunea arterială prezintă cel mai mare decalaj comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 ani. Cu toate acestea, este de așteptat totodată ca hipertensiunea arterială să apară mai frecvent la pacienții vârstnici. Pacienții mai în vârstă au raportat mai multe reacții adverse de grad 3 sau mai severe comparativ cu pacienții mai tineri (89,8% comparativ cu 78,3%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

În studiile clinice cu pralsetinib nu a fost raportat niciun caz de supradozaj. Doza maximă de pralsetinib studiată din punct de vedere clinic este de 600 mg pe cale orală, o dată pe zi. Reacțiile adverse observate la administrarea acestei doze au concordat cu profilul de siguranță observat la administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.8).

Tratament

Nu există niciun antidot cunoscut pentru supradozajul cu Gavreto. În eventualitatea suspectării unui supradozaj, tratamentul cu Gavreto trebuie întrerupt, cu instituirea de măsuri suportive. Pe baza

volumului amplu de distribuție a pralsetinib și legării extensive de proteinele plasmatiche, este improbabil ca pralsetinib să fie eliminat într-o proporție semnificativă prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori ai proteinkinazei, cod ATC: L01EX23.

Mecanism de acțiune

Pralsetinib este un inhibitor potent al protein kinazei, care țintește selectiv fuziunile genelor RET (KIF5B-RET și CCDC6-RET). În NSCLC, fuziunile RET sunt principalele modificări cu potențial oncogen. *In vitro*, pralsetinib a inhibat mai multe fuziuni RET oncogenice mai puternic decât alte kinaze ce nu sunt vizate prin mecanismul de acțiune, la concentrații relevante din punct de vedere clinic (de exemplu, cu un grad de selectivitate de 81 ori mai mare decât pentru VEGFR2). Pralsetinib a demonstrat activitate antitumorală în culturile celulare și modelele de animale cu xenogrefe tumorale din numeroase tipuri de tumori cu fuziuni RET oncogenice (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologia cardiacă

Potențialul pralsetinib de a prelungi intervalul QT a fost investigat la 34 de pacienți cu tumori solide pozitive pentru fuziunea RET, cărora li s-au administrat doze de 400 mg o dată pe zi în cadrul unui substudiu formal asupra datelor generate de examinările EKG.

La pacienții cărora li s-a administrat pralsetinib în studiul clinic ARROW, a fost raportată prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.8). Ca urmare, la pacienții tratați cu pralsetinib poate fi necesară întreruperea sau modificarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Eficacitatea și siguranța clinică

Eficacitatea Gavreto a fost studiată la pacienți cu NSCLC avansat, pozitiv pentru fuziunea RET, în studiul BLU-667-1101 (ARROW), un studiu clinic de fază I/II cu mai multe cohorte, deschis, nerandomizat, multicentric. Studiul a înrolat, în cohorte separate, pacienți cu NSCLC, pozitiv pentru fuziunea RET, a căror boală a progresat sub chimioterapia pe bază de săruri de platină, precum și pacienți care au progresat într-o terapie anterioară, cu alți agenți terapeutici decât sărurile de platină sau care nu mai primiseră anterior terapie sistemică. Studiul era în derulare la momentul aprobării.

Cerința preliminară a fost ca toți pacienții cu NSCLC să aibă boală avansată local sau metastazată, care să fie cuantificabilă pe baza Criteriilor de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST), versiunea 1.1, și să prezinte fuziunea RET, determinată prin testare la nivel local (secvențiere de nouă generație [*next-generation sequencing*, NGS], hibridizare prin fluorescență *in situ* [*fluorescence in situ hybridization*, FISH], altele). Au fost înrolați și pacienți cu metastaze simptomatice la nivelul sistemului nervos central (SNC), inclusiv pacienți tratați cu doze stabile sau în scădere de corticosteroizi în ultimele 2 săptămâni dinainte de intrarea în studiu. Protocolul a exclus pacienții cu alte mutații activatoare cunoscute decât fuziunile RET la nivelul tumorii primare, cu sindrom de prelungire a intervalului QT sau torsada vârfurilor în antecedente sau cu antecedente heredo-colaterale de sindrom de prelungire a intervalului QT, cu pneumonită simptomatică clinic și cu orice afecțiune semnificativă clinic, anterioară sau curentă, care ar fi putut afecta siguranța pacientului.

Principalul parametru de evaluare a rezultatelor privind eficacitatea a fost rata de răspuns global (RRG) conform criteriilor RECIST v1.1, evaluată printr-o analiză centrală independentă în regim orb (*Blinded Independent Central Review*, BICR). Parametrii secundari de evaluare a eficacității au inclus durata răspunsului (DR), supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și supraviețuirea globală (SG).

Populația totală de pacienți cu NSCLC pozitiv pentru fuziunea RET

Eficacitatea în cadrul populației a constat în 281 pacienți cu NSCLC avansat, pozitiv pentru fuziunea RET, care au fost tratați cu o doză inițială de 400 mg pe cale orală, o dată pe zi, incluzând 116 pacienți care nu au mai fost tratați anterior și 141 pacienți care au primit chimioterapia pe bază de săruri de platină. La ultima dată limită pentru colectarea datelor (4 Martie 2022), perioada mediană de urmărire era de 24,1 luni.

Caracteristicile demografice ale celor 281 pacienți au fost următoarele: 54,1% de sex feminin, 46,3% de rasă caucaziană, 45,6% asiatici, 3,6% hispanici/latino și vârsta mediană de 60 de ani (interval de vârstă: 26 până la 87 ani), cu 37,4% dintre pacienți având vârsta \geq 65 ani. Pacienții au avut, în majoritate, un status de performanță ECOG inițial de 0 (29,5%) sau 1 (68,0%), boală metastazată (98,6%), nu fuseseră niciodată fumători (62,6%) sau erau foști fumători (33,1%) și aveau tumori adenocarcinomatoase (96,8%). 34,5% dintre pacienți aveau istoric de metastaze cerebrale. Pacienții fuseseră tratați anterior cu chimioterapie pe bază de săruri de platină (N=141), primind anterior un număr median de 2 linii de terapii (interval 1-8). În plus față de chimioterapia pe bază de săruri de platină, 40,4% au primit inhibitori PD-1/PD-L1, 27,7% au primit inhibitori multikinazici (MKI) și 48,9% au fost tratați anterior cu radioterapie. 15,5% dintre pacienții netratați anterior cu terapii sistemice (N=116) au primit anterior radioterapie. Fuziunile RET au fost detectate la 75,8% dintre pacienți prin metoda NGS (36,7% probe de țesut; 15,7% în probe de plasmă, 23,5% necunoscute), la 15,3% prin testul FISH, 6,0% necunoscute și la 2,8% utilizând alte metode. Cele mai frecvente gene de fuziune cu RET au fost KIF5B (70,1%) și CCD6 (17,8%).

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în tabelul 4. Intervalul median de timp până la obținerea primului răspuns a fost de 1,8 luni atât la nivelul populației generale (interval: 0,9-20,5 luni), cât și la pacienții tratați anterior cu chimioterapie pe bază de săruri de platină (interval: 1,3-11,4 luni) și la cei netratați anterior (interval: 0,9-20,5 luni).

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea la pacienți cu NSCLC avansat, pozitiv pentru fuziunea RET (ARROW) (eficacitatea în cadrul populației)

Parametru de evaluare a eficacității	Total (N=281)	Pacienți tratați anterior cu chimioterapie pe bază de săruri de platină (N=141)	Pacienți tratați anterior cu terapii sistemice pe bază de alți agenți decât sărurile de platină (N=24)	Pacienți netratați anterior (N=116)
Rata de răspuns global (RRG) ^a (Î 95%)	65,8% (60,0%, 71,4%)	59,6% (51,0%, 67,7%)	70,8% (48,9%, 87,4%)	72,4% (63,3%, 80,3%)
Răspuns complet, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Răspuns parțial, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)

Parametru de evaluare a eficacității	Total (N =281)	Pacienți tratați anterior cu chimioterapie pe bază de săruri de platină (N=141)	Pacienți tratați anterior cu terapii sistemice pe bază de alți agenți decât sărurile de platină (N=24)	Pacienți netratați anterior (N=116)
Durata răspunsului (DR)	N=185	N=84	N=17	N=84
DR, valoare mediană (Î 95%) în luni	19,1 (14,5, 27,3)	23,4 (14,8, 39,4)	20,4 (9,3, NA)	13,4 (9,4, 23,1)
Pacienți cu DR \geq 6-luni ^b , %	79,5%	81,0%	94,1%	75,0%

NA= nu a fost atinsă

^a Rată de răspuns global confirmată, evaluată prin BICR

^b Calculată pe baza proporției pacienților cu răspuns, cu o durată observată a răspunsului de cel puțin 6 luni sau mai lungă

Nu s-a observat nicio diferență relevantă clinic din punct de vedere al eficacității între pacienții din populația cu boală cuantificabilă, care prezentau gena de fuziune KIF5B sau CCDC6. Ratele de răspuns BICR au fost: RRG= 68,5% (Î 95%: 61,5, 74,9) la 197 de pacienți cu gena de fuziune KIF5B; și RRG= 72,0% (Î 95%: 57,5, 83,8) la 50 de pacienți cu gena de fuziune CCDC6.

În ceea ce privește eficacitatea în cadrul populației, RRG la nivelul SNC, pe baza evaluării centrale (conform criteriilor RECIST v1.1) a fost de 53,3% (Î 95%: 26,6, 78,7); 3 pacienți (20,0%) au obținut un RC și 5 pacienți (33,3%) au obținut un RP.

Pacienți vârstnici

În studiul ARROW (N=540), 30,9% dintre pacienți au avut vârsta de 65 de ani sau peste. Nu au fost observate diferențe în ceea ce privește farmacocinetica, siguranța sau eficacitatea comparativ cu pacienții mai tineri.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Gavreto la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul cancerului pulmonar (cu celule mici și fără celule mici) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agentia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pacienți, valorile C_{max} și ASC ale pralsetinib au prezentat creșteri inconsecvente pe intervalul dozelor administrate, de la 60 mg la 600 mg o dată pe zi (de 0,15 până la 1,5 ori doza recomandată); farmacocinetica a fost liniară la doze cuprinse între 200 și 400 mg, administrate la voluntari sănătoși. Concentrațiile plasmatice de pralsetinib au atins starea de echilibru în interval de 3 până la 5 zile.

La administrarea dozei recomandate de 400 mg o dată pe zi, în condiții de repaus alimentar, valoarea medie a C_{max} de pralsetinib la starea de echilibru a fost de 2840 ng/ml și valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în timp ($ASC_{0-24ore}$) a fost de 40100 oră•ng/ml. Rata medie de acumulare a fost de ~2 ori după administrarea de doze repetate.

Absorbție

Timul median până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a variat între 2,0 și 4,0 ore după administrarea de doze unice de pralsetinib de 60 mg până la 600 mg (de 0,15 până la 1,5 ori doza recomandată aprobată). Biodisponibilitatea absolută a pralsetinib nu a fost determinată.

Efectul alimentelor

După administrarea unei singure doze de 200 mg de Gavreto împreună cu o masă bogată în grăsimi (aproximativ 800 - 1000 calorii, dintre care 50 până la 60% provenite din grăsimi), media ($Î\bar{I}$ 90%) C_{max} de pralsetinib a crescut cu 104% (65%, 153%), media ($Î\bar{I}$ 90%) $ASC_{0-\infty}$ a crescut cu 122% (96%, 152%), iar T_{max} median s-a prelungit de la 4 ore la 8,5 ore, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar.

Distribuție

Valoarea medie a volumului aparent de distribuție la starea de echilibru a pralsetinib este de 255 l. Proportia legării pralsetinib la proteinele plasmatice este de 97,1% și este independentă de concentrație. Raportul dintre concentrația sanguină și cea plasmatică este de 0,6-0,7.

Metabolizare

In vitro, pralsetinib este metabolizat preponderent pe calea CYP3A4 și UGT1A4, și într-o măsură mai mică de CYP2D6 și CYP1A2.

După administrarea pe cale orală a unei singure doze de aproximativ 310 mg de pralsetinib marcat radioactiv, la subiecți sănătoși, au fost detectate cantități mici până la infime (~ 5%) ale metaboliților pralsetinib rezultați din oxidare (M531, M453, M549b) și glucuronidare (M709).

Eliminare

Timul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 13,4 ore după administrarea unei singure doze de 400 mg (doza recomandată) de pralsetinib și de 17,9 ore după administrarea mai multor doze de 400 mg de pralsetinib. Valoarea medie a clearance-ului aparent la starea de echilibru pentru pralsetinib (CL/F) este de 9,9 l/oră.

După administrarea pe cale orală a unei singure doze radiomarcate de pralsetinib la subiecți sănătoși, 72,5% din doza radioactivă a fost recuperată din materiile fecale (66% sub formă nemodificată) și 6,1% din urină (4,8% sub formă nemodificată).

Studii *in vitro* cu substrat pentru CYP

Studiile *in vitro* indică faptul că pralsetinib are activitate inhibitorie dependentă de timp asupra CYP3A4/5 la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Pralsetinib are potențialul de a inhiba sau induce activitatea CYP2C8, CYP2C9 și CYP3A4/5 la concentrații relevante clinic.

Studii *in vitro* cu proteinele transportoare de medicamente

Studiile *in vitro* indică faptul că pralsetinib poate avea potențialul de a inhiba P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 și MATE2-K la concentrații relevante clinic. De asemenea, studiile *in vitro* indică faptul că pralsetinib poate fi un potențial substrat al P-gp la concentrații relevante din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Pe baza unui model FC populațional, nu au fost observate diferențe relevante clinic în farmacocinetica pralsetinibului în funcție de vârstă (19 până la 87 ani), sex, rasă (caucaziană, negroidă sau mongoloidă), greutate corporală (34,9 până la 128 kg), insuficiență hepatică ușoară sau insuficiență renală ușoară până la moderată (CL_{CR} de 30 până la 89 ml/min, estimat prin formula Cockcroft-Gault). Prin urmare, nu este necesară modificarea dozei la grupele speciale de pacienți menționate mai sus. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CL_{CR} de 15 până la 29 ml/min), bolii renale în stadiu terminal ($CL_{CR} < 15$ ml/min) asupra farmacocineticii pralsetinibului (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze orale unice de 200 mg pralsetinib, expunerea maximă la pralsetinib a fost similară la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (definită pe baza criteriilor Child-Pugh) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, cu raporturi ale mediilor geometrice (RMG) (Î 90%) de 98,6% (59,7, 163) pentru C_{max} și 112% (65,4, 193) pentru $ASC_{0-\infty}$. La subiecții cu insuficiență hepatică severă (definită pe baza criteriilor Child-Pugh), $ASC_{0-\infty}$ a fost, de asemenea, similară comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (85,8% [51,1, 144]). C_{max} a fost ușor mai scăzută la subiecții cu insuficiență hepatică severă comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, cu RMG a C_{max} de 67,9% (35,3, 131). C_{max} nelegată ($C_{max,u}$) și $ASC_{0-\infty}$ ($ASC_{0-\infty,u}$) au fost ușor mai ridicate la subiecții cu insuficiență hepatică severă (definită pe baza criteriilor Child-Pugh) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, cu RMG a $C_{max,u}$ de 129% (70,4, 236) și RMG a C_{max} de 163% (98,7, 268). Nu a existat o relație clară între C_{max} sau $ASC_{0-\infty}$ și scorul total Child-Pugh sau componentele scorului Child-Pugh. Rezultate FC similare au fost obținute atunci când subiecții cu insuficiență hepatică au fost clasificați pe baza criteriilor NCI-ODWG.

Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii privind toxicitatea după doze repetate

În studiile cu durată de până la 13 săptămâni efectuate pe șobolani și maimuțe cynomolgus, principalele evenimente constatate la expuneri similare cu expunerile umane la starea de echilibru (ASC) cu doza de 400 mg administrată o dată pe zi pacienților cu NSCLC avansat, au inclus apariția displaziei la nivelul cartilajului de creștere la șobolani (marjă de expunere de 2 ori) și a efectelor hematologice (marjă de 1 dată) la ambele specii. Alte evenimente adverse la expuneri mai mari au inclus modificări degenerative la nivelul organelor de reproducere masculine și feminine (marjă de 2 ori) și creșteri ale concentrațiilor sanguine de fosfor cu mineralizarea aferentă a țesuturilor moi la șobolani (marjă de ≥ 2 ori), precum și hemoragie miocardică la șobolani (marjă de 4,4 ori). La șobolani s-a observat creșterea tensiunii arteriale după administrarea unei singure doze de 25 mg/kg (2 ori). Doza de pralsetinib fără efecte adverse observabile (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) în cadrul studiilor cu durată de 13 săptămâni a fost de 10 mg/kg pentru ambele specii, echivalând cu marje ale expunerii (ASC) de 1 dată prin raportare la expunerile umane.

În ceea ce privește expunerea și efectele toxice locale, nu au existat dovezi ale apariției tulburărilor gastro-intestinale la niciuna dintre specii până la doza NOAEL de 10 mg/kg (marjă de expunere de 0,9 ori expunerea la om). La administrarea unor doze mai mari la maimuțe a fost observată apariția ulceratiilor și hemoragiilor gastro-intestinale.

Embriotoxicitate/ Teratogenitate

Într-un studiu privind efectele asupra dezvoltării embrio-fetale, administrarea pralsetinib la șobolani în perioada de organogeneză a fost teratogenă și embrio-toxică la expuneri mai mici decât expunerea clinică la starea de echilibru (ASC) la om cu doza de 400 mg administrată o dată pe zi. La expuneri de aproximativ 0,2-ori expunerea la om a fost observată apariția malformațiilor, inclusiv la nivel visceral (în special ale rinichilor și uterului) și scheletic (anomalii vertebrale, costale, ale cartilajului intercostal, central-vertebrale). La o expunere de 0,5-ori expunerea la om au apărut cazuri de avort post-implantare, incidența acestora crescând până la 100% la expuneri de 1,5-ori mai mari decât expunerea la om.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Într-un studiu dedicat investigării efectelor asupra fertilității și dezvoltării embrionare timpurii, efectuat pe masculi și femele de șobolani împerecheați și expuși la tratament, pralsetinib nu a avut niciun efect asupra capacității de reproducere sau fertilității masculine sau feminine. Cu toate acestea, în concordanță cu rezultatele studiului de toxicitate embrio-fetală, au existat cazuri de avort post-implantare la doze mici, de 5 mg/kg (aproximativ 0,3 ori expunerea la om (ASC) cu doza clinică de 400 mg, pe baza datelor toxico-kinetice din studiul de toxicologie de 13 săptămâni efectuat la șobolani). La un nivel al dozei de 20 mg/kg (aproximativ 2,5-3,6 ori expunerea la om), la 82% dintre femelele de șobolani s-a produs resorbția fetală completă, incidența avorturilor post-implantare (resorbție timpurie) fiind de 92%. Într-un studiu separat pentru investigarea efectelor asupra fertilității și dezvoltării embrionare timpurii, în care șobolanii masculi cărora li s-a administrat pralsetinib au fost împerecheați cu șobolani femele netratați, supraviețuirea intrauterină a embrionilor (proporția medie a puilor în cazul avorturilor post-implantare și numărul mediu și proporția puilor în cazul embrionilor viabili) nu a fost afectată de administrarea pralsetinibului la bărbați la un nivel al dozei de 20 mg/kg (aproximativ de 1,4 ori expunerea la om (ASC) la doza clinică de 400 mg pe baza datelor toxicocinetice colectate în acest studiu). În plus, în acest studiu nu s-au observat efecte asociate pralsetinibului asupra performanței reproductive masculine (împerechere, fertilitate și indici de sarcină).

Într-un studiu de 13 săptămâni privind toxicitatea după doze repetate, la masculii de șobolani au fost identificate dovezi microscopice de degenerescență/atrofie a tubilor seminiferi de la nivelul testiculelor, cu acumulare consecutivă de resturi celulare și reducerea populației de spermatozoizi din lumenul epididimal, corelate cu reducerea greutateii medii testiculare și epididimale și scăderea mărimii și fermității testiculelor observate macroscopic. La femelele de șobolan a fost observată degenerarea corpilor luteali ovarieni. La ambele sexe, aceste efecte au fost identificate la doze de pralsetinib ≥ 10 mg/kg și zi, de aproximativ 0,9 ori expunerea la om pe baza ASC cu doza clinică de 400 mg. În cadrul unui studiu de toxicitate după doze repetate, cu durată de 13 săptămâni, efectuat la maimuțe, nu au fost observate modificări la nivelul organelor reproducătoare la administrarea unor doze de până la 10 mg/kg și zi (aproximativ 1 dată expunerea la om cu doza de 400 mg o dată pe zi).

Genotoxicitate și carcinogenitate

Pralsetinib nu a fost mutagen *in vitro* în cadrul testului mutației inverse bacteriene (Ames) și a fost negativ atât *in vitro* la testul de aberații cromozomiale pe limfocite umane, cât și la testul *in vivo* al micronucleilor din măduva osoasă la șobolani.

Nu s-au efectuat teste pentru evaluarea potențialului carcinogen al pralsetinib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Hipromeloză
Celuloză microcristalină
Amidon, pregelatinizat
Bicarbonat de sodiu
Acid citric
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Albastru strălucitor FCF (E133)
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Propilenglicol (E1520)
Hidroxid de potasiu
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umezeală.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) prevăzut cu sistem de închidere (polipropilenă) securizat împotriva deschiderii de către copii și sigiliu din folie termosudată și pliculeț cu agent sicativ (silicagel).

Mărimi de ambalaj: 60, 90 sau 120 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Noiembrie 2021
Data ultimei reautorizări: 15 Septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța pralsetinib în tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, pozitiv pentru fuziunea RET, DAPP trebuie să prezinte rezultatele studiului BLU-667-2303, un studiu randomizat, deschis, de fază 3 cu pralsetinib comparativ cu tratamentul standard de primă linie pentru NSCLC metastatic, pozitiv pentru fuziunea RET.	31 Decembrie 2026

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Gavreto 100 mg capsule
pralsetinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține pralsetinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule
90 capsule
120 capsule

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți pliculețul cu agent sicativ, care se găsește în flacon

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1555/001 60 capsule
EU/1/21/1555/002 90 capsule
EU/1/21/1555/003 120 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

gavreto 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Gavreto 100 mg capsule
pralsetinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține pralsetinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule
90 capsule
120 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți pliculețul cu agent sicativ, care se găsește în flacon

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. logo

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1555/001 60 capsule

EU/1/21/1555/002 90 capsule

EU/1/21/1555/003 120 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Gavreto 100 mg capsule pralsetinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Gavreto și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Gavreto
3. Cum să luați Gavreto
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gavreto
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Gavreto și pentru ce se utilizează

Ce este Gavreto

Gavreto este un medicament pentru cancer care conține substanța activă pralsetinib.

Pentru ce se utilizează Gavreto

Gavreto este utilizat în tratamentul adulților cu stadii avansate ale unei forme de cancer denumite „cancer pulmonar fără celule mici” (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), caracterizat prin rearanjarea specifică a unei gene denumite gena „rearanjată în timpul transfecției” (RET), dacă nu ați fost tratat anterior cu un alt medicament inhibitor RET.

Cum acționează Gavreto

La pacienții ale căror tumori sunt cauzate de o variantă modificată a genei RET, modificarea la nivelul genei determină organismul să producă o proteină anormală, denumită proteină de fuziune RET, care poate conduce la creșterea necontrolată a celulelor și a cancerului. Gavreto blochează activitatea proteinelor de fuziune RET și poate ajuta la încetinirea sau stoparea evoluției cancerului dumneavoastră pulmonar. Poate, de asemenea, ajuta la reducerea tumorii.

Dacă aveți orice fel de întrebări legate de modul în care acționează Gavreto sau despre motivul din care este prescris acest medicament pentru dumneavoastră, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Gavreto

Nu luați Gavreto

- dacă sunteți alergic la pralsetinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Gavreto, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- dacă aveți alte probleme pulmonare sau respiratorii decât cancerul pulmonar în antecedentele medicale
- dacă ați avut tensiune arterială mare
- dacă ați avut probleme cu ficatul
- dacă ați avut probleme cu sângerarea
- dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați avut contacte apropiate cu o persoană care a avut sau are tuberculoză. Medicul dumneavoastră poate efectua teste pentru a vedea dacă aveți tuberculoză

Gavreto poate cauza reacții adverse pe care trebuie să le comunicați imediat medicului dumneavoastră. Printre acestea se numără:

- **inflamația plămânilor (pneumonită).** Gavreto poate cauza inflamarea (umflarea) severă a plămânilor în timpul tratamentului, care pune în pericol viața sau poate fi fatală. Semnele pot fi similare cu cele provocate de cancerul pulmonar. Spuneți imediat medicului dacă observați semne noi sau de agravare precum dificultatea de a respira, scurtarea respirației, tuse cu sau fără eliminare de mucus sau febră.
- **tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială).** Gavreto poate crește incidența hipertensiunii arteriale. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza tensiunea arterială înainte de începerea tratamentului, după o săptămână de tratament și apoi după cum este necesar. Dacă aveți tensiune arterială mare care nu este bine controlată prin medicamente antihipertensive, vă rugăm să consultați medicul, deoarece este important să vă asigurați că tensiunea dumneavoastră arterială este ținută sub control înainte de a începe tratamentul cu Gavreto.
- **afectare hepatică (creșterile valorilor transaminazelor).** Medicul dumneavoastră vă va recolta probe de sânge pentru analize înainte de începerea tratamentului, la fiecare 2 săptămâni în primele 3 luni de tratament și apoi după cum este necesar. Va face acest lucru pentru a verifica să nu aveți probleme cu ficatul în timpul tratamentului cu Gavreto. Spuneți imediat medicului dacă observați următoarele semne: îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, durere în partea dreaptă a regiunii abdominale, urină închisă la culoare, mâncărimi ale pielii, scăderea poftei de mâncare, greață sau vărsături, senzație de oboseală, sângerări sau formarea de vânătăi mai ușor decât în mod normal.
- **probleme de sângerare.** În timpul tratamentului cu Gavreto pot apărea sângerări grave. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome: aveți vărsături cu sânge sau cu aspect de zaț de cafea, eliminați sânge sau cheaguri de sânge prin tuse, urina este roză sau maronie, aveți scaun de culoare roșie sau neagră (cu aspect de smoală), aveți sângerări sau vânătăi neobișnuite la nivelul pielii, menstruația este mai abundentă decât în mod normal, aveți sângerări vaginale neobișnuite, sângerări nazale frecvente, stări de somnolență sau dificultăți în a vă trezi din somn.
- **EKG anormal.** Gavreto poate determina EKG-uri anormale. Veți efectua un EKG înainte și în timpul tratamentului cu Gavreto. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți senzația de cap ușor sau prezentați palpitații, deoarece acestea pot fi simptome ale unui EKG anormal.

Trebuie să fiți atent dacă apar aceste semne în timp ce luați Gavreto. Pentru mai multe informații, vezi „Reacții adverse” de la punctul 4.

Copii și adolescenți

Gavreto nu a fost studiat la copii sau adolescenți. Acest medicament nu trebuie administrat la copii sau la adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Gavreto împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente. Gavreto poate afecta modul în care acționează alte medicamente și anumite alte medicamente pot afecta modul în care acționează Gavreto.

Înainte de a lua Gavreto, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă administrați oricare dintre următoarele medicamente:

Următoarele medicamentele pot crește concentrația Gavreto în sânge:

- anumite medicamente utilizate pentru tratarea SIDA/infecției cu HIV (cum ar fi ritonavir, saquinavir, cobicistat)
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor. Printre acestea se numără medicamentele care tratează infecții fungice (antifungice precum ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) și medicamente care tratează anumite tipuri de infecții bacteriene (antibiotice precum claritromicina, eritromicina)
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea depresiei (cum ar fi fluvoxamina, nefazodonă)
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale crescute și a bătailor neregulate ale inimii (cum ar fi verapamil, diltiazem)

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea Gavreto:

- medicamente utilizate pentru oprirea convulsiei sau crizelor (antiepileptice cum ar fi fenitoina sau carbamazepina)
- medicamente utilizate pentru tratarea tuberculozei (precum rifampicina, rifabutină)
- sunătoare, o plantă medicinală utilizată în tratarea depresiei

Gavreto poate afecta modul în care acționează alte medicamente, incluzând:

- ciclosporina
- paclitaxel
- warfarina

Este posibil ca medicamentele enumerate aici să nu fie singurele care ar putea interacționa cu Gavreto.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Gavreto împreună cu alimente și băuturi

Nu trebuie să beți suc de grapefruit sau să mâncați grapefruit sau portocale de Sevilla în timpul tratamentului cu Gavreto.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Contracepția la femei:

Trebuie să evitați să rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu acest medicament. Dacă puteți avea copii, trebuie să utilizați metode de contracepție cu grad înalt de eficacitate (de exemplu, dubla barieră contraceptivă prin prezervativ și diafragmă) pe durata tratamentului și timp de încă minimum 2 săptămâni după întreruperea tratamentului. Gavreto poate reduce eficacitatea metodelor contraceptive

hormonale (de exemplu, pilula contraceptivă); prin urmare, contraceptivele hormonale nu pot fi considerate metode cu grad înalt de eficacitate. Dacă nu se poate evita utilizarea contraceptivelor hormonale, acestea trebuie utilizate în combinație cu prezervativul.

Contracepția la bărbați:

Bărbații ale căror partenere au potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace, care includ o metodă de barieră, pe durata tratamentului și timp de încă cel puțin 1 săptămână după terminarea tratamentului.

Discutați cu medicul despre metodele potrivite de contracepție pentru dumneavoastră și parteneră.

Sarcina:

Acest medicament nu trebuie utilizat pe perioada sarcinii decât dacă este absolut necesar. Trebuie să evitați să rămâneți gravidă în timp ce sunteți tratată cu acest medicament, deoarece acesta poate dăuna fătului. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile posibile ale administrării Gavreto pe durata sarcinii.

Medicul dumneavoastră va verifica dacă sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul cu acest medicament.

Alăptarea:

Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Nu se cunoaște dacă Gavreto trece în laptele matern. Nu trebuie să alăptați pe durata tratamentului cu acest medicament și timp de încă minimum 1 săptămână după administrarea ultimei doze. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună metodă de a vă hrăni copilul în această perioadă.

Fertilitatea:

Este posibil ca acest medicament să vă afecteze permanent capacitatea de a avea copii. Înainte de a utiliza Gavreto, este bine să discutați cu un medic despre metodele de conservare a spermei sau ovulelor.

Conducerea și folosirea utilajelor

Gavreto poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Gavreto poate cauza stări de oboseală. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu trebuie să conduceți vehicule sau să operați utilaje grele până când simptomele nu au dispărut. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru a afla dacă este sigur să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

Gavreto conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Gavreto

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 400 mg (4 capsule) pe cale orală, o dată pe zi.

Dacă aveți reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza, vă poate întrerupe temporar tratamentul sau îl poate opri definitiv. Nu schimbați doza sau nu încetați să luați Gavreto decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă astfel.

Gavreto este indicat pentru administrare pe cale orală. Capsulele trebuie înghițite întregi cu un pahar de apă, pe stomacul gol. Nu trebuie să consumați alimente timp de cel puțin două ore înainte și cel puțin o oră după administrarea Gavreto.

Dacă aveți vărsături după ce ați luat o doză de Gavreto, nu luați o altă doză. Luați doza obișnuită de Gavreto în ziua următoare.

Dacă luați mai mult Gavreto decât trebuie

Dacă ați luat din greșală mai multe capsule, adresați-vă imediat medicului. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să luați Gavreto

Dacă uitați să luați o doză de Gavreto, luați doza uitată imediat ce vă amintiți, în aceeași zi. În ziua următoare, luați doza obișnuită de Gavreto.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse

Unele reacții adverse pot fi grave. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți următoarea reacție adversă (vezi și punctul 2):

- Semne noi sau agravate constând în dificultate de a respira, scurtarea respirației, tuse cu sau fără mucus sau febră.
- Tensiune arterială crescută.
- Îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, durere în partea dreaptă a regiunii abdominale, urină închisă la culoare, mâncărimi ale pielii, scăderea poftei de mâncare, greață sau vărsături, senzație de oboseală, sângerări sau formarea de vânătăi mai ușor decât în mod normal (semne posibile de afectare hepatică - hepatotoxicitate).
- Sângerări asociate cu simptome precum tuse cu sânge

Alte reacții adverse:

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre reacțiile adverse următoare:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Infecție pulmonară
- Infecție de vezică urinară
- Test de sânge care indică scăderea celulelor roșii sanguine
- Test de sânge care indică scăderea unui anumit tip de celule albe sanguine (de exemplu, neutrofile, limfocite etc.)
- Scăderea numărului de trombocite
- Teste de sânge care indică scăderea sau creșterea cantităților mineralelor din sânge
- Modificări ale gustului
- Dureri de cap

- Creșterea tensiunii arteriale
- Sângerări
- Inflamația plămânilor
- Tuse
- Scurtarea respirației
- Constipație
- Diaree
- Uscăciune a ochilor, gurii și pielii
- Durere abdominală (de burtă)
- Vărsături
- Îngălbenirea pielii și a ochilor
- Erupție trecătoare pe piele
- Durere la nivelul oaselor sau mușchilor
- Lipsa energiei
- Umflături (de exemplu, la nivelul labei piciorului, gleznelor, feței, ochilor, articulațiilor)
- Febră
- Teste de sânge care indică niveluri anormale ale unei substanțe produse de ficat (aspartataminotransferază, alaninaminotransferază, fosfatază alcalină, bilirubină)
- Test de sânge care indică o creștere a nivelului unei substanțe importante pe baza căreia este evaluată funcția rinichilor (creatinină)
- Test de sânge care indică prezența în sânge a unor cantități crescute dintr-o enzimă importantă pentru funcția musculară (creatinfosfokinază)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Inflamație și ulceratii dureroase în gură
- Prolungirea intervalului QT pe EKG

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Tuberculoză

Raportarea reacțiilor adverse

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

5. Cum se păstrează Gavreto

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta de pe flacon și de pe cutie după literele EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umezeală.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că flaconul este deteriorat sau prezintă semne de manipulare frauduloasă.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Gavreto

- Substanța activă este pralsetinib. Fiecare capsulă conține pralsetinib 100 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Fiecare capsulă conține: hipromeloză, celuloză microcristalină, amidon pregelatinizat, bicarbonat de sodiu, acid citric, stearat de magneziu (vezi pct. 2 „Gavreto conține sodiu”).
 - Învelișul capsulei conține: albastru strălucitor FCF (E133), hipromeloză, dioxid de titan (E171).
 - Cerneala de inscripționare conține: shellac, propilenglicol, hidroxid de potasiu, dioxid de titan (E171).

Cum arată Gavreto și conținutul ambalajului

Gavreto 100 mg capsule sunt capsule opace, de culoare albastru deschis, inscripționate cu „BLU-667” pe corpul capsulei și cu „100 mg” pe capacul capsulei, cu cerneală albă.

Gavreto este disponibil în flacon din plastic prevăzut cu sistem de închidere securizat împotriva deschiderii de către copii, care conține 60, 90 sau 120 capsule și un pliculeț cu agent sicativ. Fiecare cutie conține un flacon.

Lăsați pliculețul cu agent sicativ în flacon. Agentul sicativ este o substanță care absoarbe umezeala pusă într-un pliculeț, menită să protejeze capsulele de umezeală. Nu înghiți pliculețul cu agent sicativ.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat