

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gavreto 100 mg hårde kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én hård kapsel indeholder 100 mg pralsetinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Lyseblå, uigennemsigtig, hård kapsel, størrelse 0 (22 mm lang x 7 mm bred) med "BLU-667" trykt på kapselbunden og "100 mg" trykt på kapselhætten med hvidt blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gavreto er indiceret som enkeltstofbehandling til voksne patienter med rearranged during transfection (RET)-fusionspositiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som ikke tidligere er behandlet med en RET-hæmmer.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod kræft.

Udvælgelsen af patienter til behandling af RET-fusionspositiv, fremskreden NSCLC bør baseres på en valideret testmetode.

Dosering

Anbefalet dosis af pralsetinib er 400 mg, 1 gang dagligt på tom mave (se administration). Behandlingen skal fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Hvis patienten kaster op efter at have taget en dosis pralsetinib, skal patienten ikke tage en yderligere dosis, men tage næste dosis til planlagt tid.

Manglende dosis

Hvis patienten springer en dosis pralsetinib over, skal den manglende dosis tages så hurtigt som muligt samme dag. Planlagt dosering af pralsetinib genoptages den efterfølgende dag.

Dosisændringer ved bivirkninger

Afbrydelse af behandling med eller uden dosisreduktion kan overvejes ved bivirkninger, afhængigt af sværhedsgrad og hvordan bivirkningerne præsenterer sig klinisk.

Dosis kan reduceres i trin à 100 mg til en mindstedosis på 100 mg, 1 gang dagligt. Gavreto skal seponeres permanent hos patienter, der ikke tåler 100 mg oralt, 1 gang dagligt.

I tabel 1 beskrives anbefalede dosisændringer ved bivirkninger.

Tabel 1. Anbefalede dosisændringer for Gavreto ved bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad^a	Dosisændring
Pneumonitis/interstitiel lungesygdom (ILD) (se pkt. 4.4)	Grad 1 eller 2	Afbryd behandling med Gavreto indtil resolution. Genoptag ved en reduceret dosis. Seponér Gavreto permanent ved recidiverende pneumonitis/ILD.
	Grad 3 eller 4	Seponér permanent ved pneumonitis/ILD.
Hypertension	Grad 3	Afbryd behandling med Gavreto ved grad 3 hypertension, der vedvarer trods optimal antihypertensiv behandling. Genoptag behandlingen ved en reduceret dosis, når hypertensionen er under kontrol.
	Grad 4	Seponér Gavreto permanent.
Transaminasestigninger	Grad 3 eller 4	Afbryd behandling med Gavreto og monitorér aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT) 1 gang ugentligt indtil resolution til grad 1 eller <i>baseline</i> . Genoptag behandlingen ved en reduceret dosis. Hvis transaminasestigningen recidiverer ved grad 3 eller højere, skal behandling med Gavreto seponeres permanent.
Blødninger	Grad 3 eller 4	Afbryd behandling med Gavreto indtil resolution til grad 1. Genoptag behandlingen ved en reduceret dosis. Seponér Gavreto permanent ved livstruende eller recidiverende, svære blødninger.
QT-forlængelse	Grad 3	Afbryd behandling med Gavreto ved QTc-intervaller >500 ms indtil QTc-intervaller vender tilbage til <470 ms. Genoptag samme dosis, hvis risikofaktorer, der forårsager QT-forlængelse, er identificeret og korrigeres. Genoptag behandlingen ved en reduceret dosis, hvis andre risikofaktorer, der forårsager QT-forlængelse, ikke er identificeret.

Bivirkning	Sværhedsgrad ^a	Dosisændring
	Grad 4	Seponér Gavreto permanent, hvis patienten har livstruende arytmi.
Andre klinisk signifikante bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller 4	Afbryd behandling med Gavreto indtil forbedring til ≤grad 2. Genoptag behandlingen ved en reduceret dosis. Seponér permanent ved recidiverende grad 4-bivirkninger.

^aBivirkninger graderes i overensstemmelse med NCI-CTCAE version 4.03 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Dosisændringer ved samtidig brug med cytokrom P-450 (CYP)3A4 og/eller P-glycoprotein (P-gp)-hæmmere

Samtidig brug af pralsetinib og hvilken af de følgende skal undgås (se pkt. 4.4 og 4.5):

- Kombination af P-gp og stærke CYP3A4-hæmmere
- Stærke CYP3A4-hæmmere
- Moderate CYP3A4-hæmmere
- P-gp hæmmere
- Kombination af P-gp og moderate CYP3A4-hæmmere

Hvis samtidig administration med nogen af de ovennævnte hæmmere ikke kan undgås, skal aktuel dosis af pralsetinib reduceres som anbefalet i tabel 2. Efter at den samtidig administrerede hæmmer er blevet seponeret i 3-5 halveringstider af hæmmeren, kan den oprindelige pralsetinib-dosis, inden brug af hæmmeren, genoptages.

Tabel 2. Anbefalet dosisændring for Gavreto ved samtidig administration med CYP3A4 og/eller P-gp-hæmmere

Aktuel Gavreto-dosis	Anbefalet Gavreto-dosis	
	Kombination af P-gp og stærke CYP3A4-hæmmere	<ul style="list-style-type: none"> • Stærke CYP3A4-hæmmere • Moderate CYP3A4-hæmmere • P-gp hæmmere • Kombination af P-gp og moderate CYP3A4-hæmmere
400 mg oralt, 1 gang dagligt	200 mg oralt, 1 gang dagligt	300 mg oralt, 1 gang dagligt
300 mg oralt, 1 gang dagligt	200 mg oralt, 1 gang dagligt	200 mg oralt, 1 gang dagligt
200 mg oralt, 1 gang dagligt	100 mg oralt, 1 gang dagligt	100 mg oralt, 1 gang dagligt

Dosisændringer ved brug med CYP3A4-induktorer

Samtidig brug af pralsetinib med stærke eller moderate CYP3A4-induktorer skal undgås (se pkt. 4.4 og 4.5).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen anbefalinger om dosisjustering til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance [CL_{CR}] 30-89 ml/min estimeret ved Cockcroft-Gault). Pralsetinib er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CL_{CR} 15-29 ml/min) eller nyresygdom i sidste stadie (CL_{CR} <15 ml/min). Da pralsetinibs elimination via nyrene er ubetydelig, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i sidste stadie (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ingen anbefalinger om dosisjustering til patienter med let (total bilirubin \leq øvre normalgrænse (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) $>$ ULN eller total bilirubin $>$ 1 til 1,5 gange ULN og enhver ASAT), moderat (total bilirubin $>$ 1,5 til 3 gange ULN og enhver ASAT) eller svært nedsat leverfunktion (total bilirubin $>$ 3 gange ULN og enhver ASAT) (se pkt. 5.2).

Ældre

Der er ingen anbefalinger om dosisjustering til patienter i aldersgruppen 65 år og derover (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Pralsetinibs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 18 år med RET-fusionspositiv, fremskreden NSCLC er ikke klarlagt. Der er ingen tilgængelige data.

Administration

Gavreto er til oral anvendelse. Patienterne skal synke de hårde kapsler hele med et glas vand og på tom mave. De må ikke indtage mad i mindst 2 timer før og mindst 1 time efter indtag af pralsetinib (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Pneumonitis/ILD

Der er indberettet tilfælde af svær, livstruende eller dødelig pneumonitis/ILD hos patienter behandlet med pralsetinib i kliniske studier (se pkt. 4.8). Patienter, der optrådte med klinisk symptomatisk pneumonitis eller ILD blev ikke inkluderet i de kliniske studier.

Patienter bør tilrådes straks at kontakte egen læge, hvis de oplever nye eller forværrede respiratoriske symptomer.

Patienter med akutte eller forværrede respiratoriske symptomer indikerende pneumonitis/ILD (f.eks. dyspnø, hoste og feber) bør undersøges for at udelukke andre potentielle årsager. Hvis pneumonitis/ILD vurderes at være relateret til pralsetinib, skal behandling med Gavreto afbrydes, dosis reduceres eller permanent seponeres afhængigt af sværhedsgrad af bekræftet pneumonitis/ILD (se pkt. 4.2).

Hypertension

Der er observeret hypertension hos pralsetinib-behandlede patienter i kliniske studier (se pkt. 4.8). Behandlingsrelateret hypertension blev oftest behandlet med anti-hypertensive lægemidler.

Behandling med Gavreto skal ikke påbegyndes hos patienter med ukontrolleret hypertension. Allerede eksisterende hypertension bør være tilstrækkeligt kontrolleret inden påbegyndelse af Gavreto-behandling. Monitorering af blodtryk anbefales efter 1 uge, herefter mindst én gang om måneden og som klinisk indiceret. Anti-hypertensiv behandling skal påbegyndes eller justeres i det omfang det er relevant. Dosis skal afbrydes, reduceres eller permanent seponeres afhængigt af sværhedsgraden af hypertensionen observeret under behandling med Gavreto (se pkt. 4.2).

Transaminasestigninger

Der er indberettet svære tilfælde af transaminasestigninger hos patienter som fik pralsetinib i kliniske studier (se pkt. 4.8).

ALAT og ASAT skal monitoreres inden opstart af behandling med Gavreto, herefter hver 2. uge i løbet af de første 3 måneder, herefter månedligt og som klinisk indiceret. Behandling med Gavreto skal afbrydes, reduceres eller permanent seponeres afhængigt af sværhedsgraden af transaminasestigningen observeret under behandling med Gavreto (se pkt. 4.2).

Blødninger

Der kan forekomme svære, herunder dødelige, blødninger med Gavreto. Gavreto skal permanent seponeres hos patienter med livstruende eller recidiverende svær blødning (se pkt. 4.2).

QT-forlængelse

Forlængelse af QT-intervallet er blevet observeret hos patienter, der fik Gavreto i kliniske forsøg (se pkt. 4.8). Patienter skal derfor have et QTc-interval ≤ 470 ms og elektrolytter inden for normalområdet inden opstart af behandling med Gavreto. Hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypocalciæmi skal korrigeres både før og under behandling med Gavreto. Elektrokardiogrammer (EKG'er) og serumelektrolytter skal monitoreres i slutningen af den første uge og i slutningen af den første måned af behandling med Gavreto, og derefter periodisk som klinisk indiceret samt afhængig af tilstedeværelsen af andre risikofaktorer (f.eks. interkurrent diarré, opkastning, kvalme, samtidige lægemidler).

Pralsetinib skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kardielle arytmier eller forlængelse af QT-interval i anamnesen samt hos patienter behandlet med stærke CYP3A4-hæmmere eller lægemidler, der forbindes med forlængelse af QT/QTc.

Gavreto kan kræve afbrydelse, dosisændring eller seponering (se pkt. 4.2).

Tuberkulose

Tuberkulose, for det meste ekstrapulmonal, er blevet rapporteret hos patienter, der får Gavreto. Før behandlingen påbegyndes, skal patienterne evalueres for aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose i henhold til lokale anbefalinger. Hos patienter med aktiv eller latent tuberkulose skal standard antimykobakteriel behandling initieres før behandlingsstart med Gavreto.

Lægemiddelinteraktion

Samtidig administration af Gavreto og kombineret P-gp-hæmmere og stærke CYP3A4-hæmmere, P-gp-hæmmere, stærke og moderate CYP3A4-hæmmere eller kombination af P-gp og moderate CYP3A4-hæmmere skal undgås, da det kan øge plasmakoncentrationen af pralsetinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administration af Gavreto og stærke eller moderate CYP3A4-induktorer skal undgås, da det kan reducere plasmakoncentrationen af pralsetinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

Fertilitet og graviditet

Fertile mænd og kvinder skal under behandling med Gavreto og i mindst 1 uge efter sidste dosis, anvende sikker prævention, inklusive en barrieremetode (se pkt. 4.6).

Patienter, der kan blive gravide, skal frarådes at blive gravide, mens de er i behandling med Gavreto. Patienter, der kan blive gravide, skal anvende højeffektiv, ikke-hormonel prævention under behandlingen med pralsetinib, da pralsetinib kan påvirke effekten af hormonprævention. Hvis hormonprævention ikke kan undgås, skal der anvendes kondom i kombination med hormonpræventionen. Effektiv prævention skal anvendes i mindst 2 uger efter sidste dosis (se pkt. 4.6).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per hård kapsel, og er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4 og/eller P-gp-hæmmere

P-gp-hæmmere: Samtidig administration af en enkelt dosis 200 mg pralsetinib med cyclosporin en enkelt dosis 600 mg (P-gp og en svag til moderat CYP3A4-hæmmer) hos raske forsøgspersoner øgede pralsetinibs AUC_{0-∞} med 81 % og C_{max} med 48 %, sammenlignet med en 200 mg dosis af pralsetinib administreret alene.

Kombination af P-gp og stærke CYP3A4-hæmmere: Samtidig administration af 200 mg pralsetinib 1 gang dagligt med itraconazol 200 mg 1 gang dagligt (P-gp og en stærk CYP3A4-hæmmer) øgede pralsetinibs AUC_{0-∞} med 251 % og C_{max} med 84 % sammenlignet med pralsetinib administreret alene.

Samtidig administration af pralsetinib med P-gp og/eller stærk eller moderat CYP3A4-hæmmere kan øge plasmakoncentrationen af pralsetinib, hvilket kan medføre en øget risiko for bivirkninger ved pralsetinib. Samtidig administration af pralsetinib med en af følgende skal undgås (se pkt. 4.4):

- Kombination af P-gp og stærke CYP3A4-hæmmere (herunder, men ikke begrænset til, ketoconazol, itraconazol, cobicistat, clarithromycin, ritonavir eller saquinavir)
- Stærke CYP3A4-hæmmere (herunder, men ikke begrænset til, telithromycin, troleandomycin, voriconazol, ceritinib, idelalisib, nefazodon, nelfinavir eller grapefrugtjuice)
- Moderat CYP3A4-hæmmere (herunder, men ikke begrænset til, aprepitant, ciprofloxacin, conivaptan, crizotinib, fluconazol, fluvoxamin, imatinib, isavuconazol eller tofisopam)
- P-gp-hæmmere (herunder, men ikke begrænset til, cyclosporin, carvedilol eller quinidin)
- Kombination af P-gp og moderate CYP3A4-hæmmere (herunder, men ikke begrænset til, dronedaron, diltiazem, erythromycin, verapamil)

Hvis samtidig administration med nogle af de ovennævnte hæmmere ikke kan undgås, skal den aktuelle dosis af pralsetinib reduceres (pkt. 4.2).

Stærke CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af pralsetinib med stærke CYP3A4-induktorer, kan reducere pralsetinibs plasmakoncentration, hvilket kan nedsætte effekten af pralsetinib. Samtidig administration af enkelt-dosis pralsetinib 400 mg med rifampin 600 mg 1 gang dagligt (en stærk CYP3A4-induktor) reducerede pralsetinib AUC_{0-∞} med 68 % og C_{max} med 30 %. Derfor skal samtidig administration med stærke CYP3A4-induktorer (herunder, men ikke begrænset til, carbamazepin, phenytoin, rifabutin, rifampicin og prikbladet perikon [*Hypericum perforatum*] (se pkt. 4.4).

Følsomme substrater af CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 og MATE2-K med snævre terapeutiske indeks

Samtidig administration af pralsetinib kan ændre eksponeringen af følsomme substrater af CYP-enzymet (CYP3A4, CYP2C9 og CYP2C8) og transportører (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 og MATE2-K). Lægemidler, der er substrater af disse CYP-enzymet og transportører med snævre terapeutiske indeks (inklusive, men ikke begrænset til cyclosporin, paclitaxel og warfarin) bør undgås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Patienter, der kan blive gravide/prævention

Patienter, der kan blive gravide, skal orienteres om, at pralsetinib kan forårsage fosterskader (se pkt. 5.3).

Patienter, der kan blive gravide, skal have graviditetstest inden påbegyndelse af Gavreto-behandling.

Patienter, der kan blive gravide, skal anvende sikker ikke-hormonel prævention under behandling og i mindst 2 uger efter sidste dosis Gavreto (se pkt. 4.4).

Mænd med partnere, der kan blive gravide, skal anvende sikker prævention, inklusive en barrieremetode, under behandling med Gavreto og i mindst 1 uge efter sidste dosis Gavreto.

Patienterne skal tilrådes straks at kontakte egen læge i tilfælde af graviditet eller mistanke om graviditet under behandling med Gavreto.

Graviditet

Der er ingen data vedrørende brug af pralsetinib til gravide. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Det vurderes på baggrund af virkningsmekanismen og fund hos dyr, at pralsetinib kan forårsage fosterskader, hvis det administreres til gravide.

Gavreto frarådes under graviditet medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med pralsetinib.

Amning

Det vides ikke om pralsetinib eller dets metabolitter udskilles i modermælk.

Risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med Gavreto og i 1 uge efter sidste dosis.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende pralsetinibs effekt på fertilitet. På baggrund af ikke-kliniske sikkerhedsfund kan fertiliteten muligvis kompromitteres under behandling med pralsetinib (se pkt. 5.3). Mænd og kvinder bør søge rådgivning vedrørende fertilitetsbevarende tiltag inden behandling.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Gavreto påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der bør udvises forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner, da patienten kan opleve træthed under behandlingen med Gavreto (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var anæmi (53,0 %), forhøjet aspartataminotransferase (49,1 %), neutropeni (46,7 %), smerter i bevægeapparatet (44,4 %), obstipation (43,9 %), træthed (42,2 %), forhøjet alaninaminotransferase (37,0 %), leukopeni (37,0 %) og hypertension (35,0 %).

De mest almindelige, alvorlige bivirkninger var pneumoni (15,6 %), pneumonitis (5,7 %) og anæmi (5,2 %).

De mest almindelige, alvorlige bivirkninger var anæmi (22,4 %), neutropeni (21,1 %), hypertension (17,6 %), pneumoni (15,4 %) og lymfopeni (17,4 %).

Det er på baggrund af data fra kliniske studier observeret, at der er dosis-respons-sammenhæng for grad 3 eller 4 bivirkninger ved høje doser, med tidligere debut af bivirkninger ved stigende doser af pralsetinib.

Der blev foretaget dosisreduktion på grund af bivirkninger hos 46,7 % af patienterne behandlet med Gavreto. De mest almindelige bivirkninger, der medførte dosisreduktion, var neutropeni (15,6 %), anæmi (10,6 %), lymfopeni (7,2 %), pneumonitis (5,7 %), forhøjet blod-creatinfosfokinase (5,2 %), hypertension (4,8 %), leukopeni (4,6 %) og træthed (4,1 %).

Permanent seponering på grund af bivirkninger forekom hos 10,6 % af patienterne behandlet med Gavreto. De mest almindelige bivirkninger, der medførte permanent seponering af Gavreto var pneumoni og pneumonitis (henholdsvis 2,6 % og 2,2 %).

Skema over bivirkninger

Sikkerhedspopulationen omfatter i alt 540 patienter, inklusive 281 patienter med fremskreden NSCLC såvel som patienter med andre solide tumorer (inklusive RET-fusionspositiv thyroideacancer og RET-mutationspositiv medullær thyroideacancer), som fik pralsetinib i en startdosis på 400 mg, se pkt. 5.1. Der er ikke observeret klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilen på tværs af indikationer.

Nedenfor angives bivirkninger indberettet hos patienter, der i ARROW-studiet blev behandlet med Gavreto (tabel 3). Bivirkningerne angives i overensstemmelse med MedDRA's systemorganklasse og hyppighed.

Hypigheder defineres efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ualmindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

Bivirkningerne præsenteres inden for hver systemorganklasse efter hyppighed og sværhedsgrad, i faldende rækkefølge.

Tabel 3. Bivirkninger indberettet hos alle patienter behandlet med 400 mg Gavreto i ARROW-studiet (N=540)

Systemorganklasse/ Bivirkninger	Hyppigheds- kategori	Alle grader %	Grad 3-4 %
Infektioner og parasitære sygdomme			
Pneumoni ¹	Meget	22,4	13,1
Urinvejsinfektion	almindelig	14,8	4,4
Tuberkulose ²	Ualmindelig	0,7	0,4
Blod- og lymfesystem			
Anæmi ³	Meget almindelig	53,0	22,4
Neutropeni ⁴		46,7	21,1
Leukopeni ⁵		37,0	8,9
Lymfopeni ⁶		26,9	17,4
Trombocytopeni ⁷		19,6	4,8
Metabolisme og ernæring			
Hypocalcæmi	Meget almindelig	23,1	3,9
Hyperfosfatæmi		17,4	0,2
Hypoalbuminæmi		14,8	-
Hypofosfatæmi		13,0	6,7
Hyponatræmi		12,2	4,4
Nervesystemet			
Hovedpine ⁸	Meget	18,0	0,6
Forstyrret smagssans ⁹	almindelig	16,7	-
Vaskulære sygdomme			

Tabel 3. Bivirkninger indberettet hos alle patienter behandlet med 400 mg Gavreto i ARROW-studiet (N=540)

Systemorganklasse/ Bivirkninger	Hyppigheds- kategori	Alle grader %	Grad 3-4 %
Hypertension ¹⁰ Blødning ¹¹	Meget almindelig	35,0 20,6	17,6 3,9
Luftveje, thorax og mediastinum			
Hoste ¹² Dyspnø Pneumonitis ¹³	Meget almindelig	28,1 20,4 12,2	0,6 2,0 3,3
Mave-tarm-kanal			
Obstipation Diarré Kvalme Abdominalsmerter ¹⁴ Tør mund Opkastning	Meget almindelig	43,9 33,1 19,6 17,8 16,5 14,8	0,6 3,1 0,2 1,5 - 1,1
Stomatitis ¹⁵	Almindelig	6,9	1,3
Lever og galdeveje			
Forhøjet aspartataminotransferase* Forhøjet alaninaminotransferase* Hyperbilirubinæmi ¹⁶	Meget almindelig	49,1 37,0 14,4	6,9 4,8 1,7
Hud og subkutane væv			
Udslæt ¹⁷	Meget almindelig	19,1	-
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Smerter i bevægeapparatet ¹⁸ Forhøjet blod-creatinfosfokinase	Meget almindelig	44,4 16,7	2,6 7,6
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Træthed ¹⁹ Ødem ²⁰ Pyreksi	Meget almindelig	42,2 31,5 27,8	4,1 0,2 1,5
Hjertesygdomme			
QT-forlængelse ²¹	Almindelig	5,2	0,4
Nyrer og urinveje			
Forhøjet blod-creatinin	Meget almindelig	25,4	0,6
Undersøgelser			
Forhøjet blod-alkalisk fosfatase	Meget almindelig	12,0	1,5

¹ inkluderer pneumoni, pneumonia pneumocystis jirovecii, cytomegaloviral pneumoni, atypisk pneumoni, lungeinfektion, bakteriel pneumoni, pneumoni hæmophilus, influenzapneumoni, streptokokpneumoni, pneumoni moraxella, stafylokokpneumoni, pneumoni pseudomonas, atypisk mycobakterie pneumoni, pneumoni legionella

² de fleste tilfælde rapporterede ekstrapulmonal tuberkulose såsom lymfeknude tuberkulose, peritoneal tuberkulose eller nyretuberkulose

³ inkluderer anæmi, lav hæmatokrit, fald i antallet af røde blodlegemer, lavt hæmoglobin, aplastisk anæmi

⁴ inkluderer fald i neutrofilocytter, neutropeni

⁵ inkluderer fald i antallet af hvide blodlegemer, leukopeni

⁶ inkluderer lymfopeni, lavt lymfocytaltal

⁷ inkluderer trombocytopeni, fald i antallet af trombocytter

⁸ inkluderer hovedpine, spændingshovedpine

⁹ inkluderer ageusi, dysgeusi

¹⁰ inkluderer hypertension, stigninger i blodtrykket

¹¹ inkluderer 39 foretrukne termer fra SMQ Blødning (eksklusiv laboratoriertermer) indsnævret med eksklusion af termer relateret til invasiv lægemiddeladministration, termer relateret til bristning, dissemineret intravaskulær koagulopati, termer relateret til traumatisk blødning og termer relateret til graviditet, fødsel eller nyfødte

¹² inkluderer hoste, produktiv hoste

- ¹³ inkluderer pneumonitis, interstitiel lungesygdom
¹⁴ inkluderer abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen
¹⁵ inkluderer stomatitis, after
¹⁶ inkluderer forhøjet blod-bilirubin, hyperbilirubinæmi, forhøjet konjugeret bilirubin, forhøjet ukonjugeret blod-bilirubin
¹⁷ inkluderer udslæt, makulopapuløst udslæt, akneiform dermatitis, erythem, generaliseret udslæt, papuløst udslæt, pustuløst udslæt, makuløst udslæt, erythematøst udslæt
¹⁸ inkluderer muskuloskeletale brystsmerter, myalgi, arthralgi, ekstremitetssmerter, nakkesmerter, smerter i bevægeapparatet, rygsmerte, knoglesmerter, rygmærssmerter, muskuloskeletal stivhed
¹⁹ inkluderer asteni, træthed
²⁰ inkluderer ødem, ansigtshævelser, perifer hævelse, perifert ødem, ansigtødem, periorbitalt ødem, øjenlågsødem, generaliseret ødem, hævelser, lokaliseret ødem
²¹ inkluderer forlænget QT-interval på elektrokardiogram, langt QT-syndrom
*Derudover indberettes 3,7 % transaminasestigninger (0,6 % grad 3-4)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Pneumonitis/ILD

Der forekom pneumonitis og ILD hos 12,2 % ud af 540 patienter med NSCLC eller andre solide tumorer, inkluderet i ARROW-studiet, og som fik Gavreto (se pkt. 4.4). Mediantid til debut af pneumonitis/ILD var 16,1 uger.

Der blev indberettet alvorlige bivirkninger i form af pneumonitis/ILD hos 5,7 % af patienterne, inklusive grad 3 hændelser (2,8 %), grad 4 hændelser (0,6 %) og én dødelig (grad 5) hændelse (0,2 %).

I de kliniske studier var størstedelen af patienterne med grad 1 eller grad 2 pneumonitis i stand til at fortsætte behandling uden recidiv af pneumonitis/ILD efter dosisafbrydelse og –reduktion. Hos 8,9 % af patienterne var det nødvendigt at afbryde behandlingen, 5,7 % af patienterne havde behov for reduktion af dosis, og hos 2,2 % af patienterne måtte behandlingen seponeres permanent på grund af pneumonitis/ILD. Mediantiden til resolution var 4,3 uger.

Hypertension

Der forekom hypertension (inklusive forhøjet blodtryk) hos 35,0 % af de 540 patienter med NSCLC eller andre solide tumorer, inklusive grad ≤ 2 hændelser hos 17,4 % og grad 3 hos 17,6 % af patienterne. Der rapporteredes ingen tilfælde af grad 4 eller 5 hændelser. Hos patienter med hypertension, var mediantiden til debut 2,1 uger.

Der er indberettet alvorlige bivirkninger i form af hypertension hos 1,3 % af alle patienter (alle grad 3 hændelser).

8,0 % af patienterne havde behov for dosisafbrydelse, 4,8 % for dosisreduktion og én patient (0,2 %) havde behov for permanent seponering af dosis. Mediantiden til resolution var 4,0 uger.

Transaminasestigninger

Der forekom forhøjet ASAT hos 49,1 % af 540 patienter, inklusive grad 3 eller 4 hos 6,9 % af patienter. Forhøjet ALAT forekom hos 37,0 % af patienterne, inklusive grad 3 eller 4 hændelser hos 4,8 % af patienterne. Mediantiden til første debut af forhøjet ASAT var 2,1 uger og til forhøjet ALAT var 3,5 uger.

Der er indberettet alvorlige bivirkninger i form af forhøjet ASAT og ALAT hos henholdsvis 0,7 % og 0,6 % af alle patienter.

Henholdsvis 5,0 % og 3,9 % af patienterne havde behov for dosisafbrydelse på grund af forhøjet ASAT eller ALAT, og henholdsvis 2,0 og 1,5 % af patienterne havde behov for dosisreduktion i forbindelse med begge bivirkninger. Ingen af patienterne havde behov for permanent seponering af behandling. Mediantiden til resolution var henholdsvis 6,0 uger og 5,1 uger for forhøjet ASAT og ALAT.

Blødninger

Der forekom blødninger hos 20,6 % af de 540 patienter, inklusive grad 3 hændelser hos 3,7 % af patienterne og én grad 4 eller dødelig (grad 5) hændelse, der hver forekom hos én patient (0,2 %).

Der er indberettet alvorlige bivirkninger i form af blødninger hos 3,9 % af patienterne.

Sytten patienter (3,1 %) havde behov for dosisafbrydelse og dosisreduktion eller permanent seponering af behandling på grund af blødning, som forekom hos henholdsvis 0,4 % og 0,2 % af patienterne.

Forlængelse af QT-interval

Der forekom forlængelse af QT-interval hos 5,2 % af de 540 patienter med NSCLC eller andre solide tumorer. Hos 2 patienter (0,4 %) var hændelsen vurderet som alvorlig. Størstedelen af patienter oplevede ikke alvorlige hændelser, dvs. grad 1 hos 21 patienter (3,9 %) og grad 2 hos 5 patienter (0,9 %). To patienter (0,4 %) oplevede grad 3 hændelser af EKG forlænget QT, som begge gik i sig selv. Der var ingen livstruende eller dødelige QT-forlængelser. Tre patienter (0,6 %) oplevede en hændelse, der forblev uløst ved tidspunktet for data *cut-off*. Dosisreduktion eller afbrydelse af behandling var nødvendigt for 2 patienter med EKG forlænget QT hver. Ingen QT-forlængelse førte til permanent seponering af pralsetinib.

Infektioner

66,1 % af 540 patienter oplevede almindeligvis infektioner under den mediane behandlingstid på 15,9 måneder. Pneumoni og urinvejsinfektion blev hyppigst (> 10 %) indberettet (henholdsvis 22,4 % og 14,8 %). Størstedelen af infektioner var milde (grad 1 eller 2) og gik i sig selv igen. Der forekom svære infektioner (grad ≥ 3) hos 30,4 % patienter (der blev indberettet dødelige hændelser for 4,1 %).

Infektioner indberettet som alvorlige forekom for 18,5 % af patienterne. Den mest almindelige (> 2 %) alvorlige infektion var pneumoni (15,6 %) efterfulgt af urinvejsinfektion (3,7 %) og sepsis (3,7 %). Størstedelen af patienterne, som oplevede sepsis, havde samtidig indberettet pneumoni eller urinvejsinfektion.

Afbrydelse af dosis på grund af infektion forekom hos 12,8 % af patienterne (hovedsagelig på grund af pneumoni (10,9 %) og urinvejsinfektion (2,6 %)). Dosis blev reduceret på grund af infektioner hos 3,7 % af patienterne (hovedsagelig på grund af pneumoni (3,5 %)). Permanent seponering af behandling var nødvendigt hos 2,6 % af patienterne på grund af infektioner (hovedsagelig på grund af pneumoni (2,6 %)).

Ældre patienter

I ARROW-studiet (N=540) var 30,9 % af patienterne i aldersgruppen 65 år eller derover. Sammenlignet med yngre patienter (<65) indberettede flere patienter i aldersgruppen ≥ 65 år bivirkninger, der medførte permanent seponering af behandling (29,3 % versus 18,8 %). Af de hyppigst indberettede bivirkninger med højere incidens hos ældre patienter (≥ 65), var der størst forskel i hypertension sammenlignet med patienter <65 år. Hypertension forventes dog også at optræde mere hyppigt i den ældre population. Ældre patienter indberettede flere bivirkninger af grad 3 eller derover sammenlignet med yngre patienter (89,8 % versus 78,3 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering i kliniske studier med pralsetinib. Den maksimale dosis af pralsetinib, der er undersøgt i kliniske studier, er 600 mg oralt 1 gang dagligt. Bivirkninger ved denne dosis var konsistente med sikkerhedsprofilen ved 400 mg 1 gang dagligt (se pkt. 4.8).

Håndtering

Der er ingen kendt antidot ved overdosering med Gavreto. Hvis der er mistanke om overdosis, skal behandling med Gavreto afbrydes og understøttende behandling påbegyndes. På baggrund af pralsetinibs store fordelingsvolumen og betydelige proteinbinding, vil dialyse sandsynligvis ikke i signifikant grad kunne fjerne pralsetinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastisk lægemiddel, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX23.

Virkningsmekanisme

Pralsetinib er en potent proteinkinasehæmmer selektivt rettet mod onkogene RET-fusioner (KIF5B-RET og CCDC6-RET). Ved NSCLC er RET-fusioner én af de primære onkogene drivere. *In vitro* hæmmer pralsetinib adskillige onkogene RET-fusioner mere potent end *off-target* kinaser ved klinisk relevante koncentrationer (f.eks. 81 gange højere selektivitet end VEGFR2). Pralsetinib har udvist anti-tumoraktivitet i dyrkede celler og dyremodeller med tumorimplantation repræsenterende flere forskellige tumortyper med onkogene RET-fusioner (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Farmakodynamisk virkning

Kardiel elektrofysiologi

Pralsetinibs potentiale for at forlænge QT-intervallet er vurderet hos 34 patienter med RET-fusionspositive solide tumorer, der fik 400 mg 1 gang dagligt i et formelt EKG-substudie.

QT-forlængelse var indberettet hos patienter, der fik pralsetinib i ARROW-studiet (se pkt. 4.8). Afbrydelse eller ændring af dosis kan derfor være nødvendigt hos patienter behandlet med pralsetinib (se pkt. 4.2 og 4.4).

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af Gavreto er undersøgt i BLU-667-1101 (ARROW), et ikke-randomiseret, åbent, multi-kohorte, fase I/II, klinisk multicenter-studie med patienter med RET-fusionspositiv, fremskreden NSCLC. Studiet inkluderede, i separate kohorter, patienter med RET-fusionspositiv, fremskreden NSCLC, der havde oplevet progression under platinbaseret kemoterapi, såvel som patienter, der havde oplevet progression under tidligere ikke-platinbaseret behandling eller ikke tidligere havde været i systemisk behandling. Studiet var ikke afsluttet ved tidspunktet for godkendelsen.

Alle patienter med NSCLC skulle have lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom med sygdom, der kunne måles i overensstemmelse med RECIST version 1.1 (*Response Evaluable Criteria in Solid Tumors*) og have en RET-fusion bestemt lokalt (NGS (*Next Generation Sequencing*), FISH (*fluorescence in situ hybridization*), andet). Patienter med asymptomatiske metastaser i central nervesystemet, inklusive patienter med stabilt eller faldende forbrug af steroider inden for 2 uger inden

inklusion, kunne deltage i studiet. Protokollen ekskluderede patienter med kendt primær driverforandring ud over RET-fusion, patienter med forlænget QT-syndrom i anamnesen eller Torsades de pointes eller familiær disposition for forlænget QT-syndrom, klinisk symptomatisk pneumonitis samt enhver tidligere eller aktuel klinisk signifikant medicinsk tilstand, der kunne påvirke patientens sikkerhed.

Det primære effektresultatmål var samlet responsrate i overensstemmelse med RECIST v1.1, vurderet ved BICR (*Blinded Independent Central Review*). Sekundære effektresultater inkluderede varighed af respons, progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse.

Samlet population med RET-fusionspositiv NSCLC

Effekt-populationen bestod af 281 patienter med RET-fusionspositiv fremskreden NSCLC behandlet med en startdosis på 400 mg oralt 1 gang dagligt. Dette inkluderede 116 patienter, som var behandlingsnaive og 141 patienter, som tidligere havde været i platinbaseret kemoterapi. Ved sidste data *cut-off*-dato (4. marts 2022) var medianopfølgningstiden 24,1 måneder.

De demografiske karakteristika for de 281 patienter var: 54,1 % kvinder, 46,3 % kaukasiere, 45,6 % af asiatisk afstamning, 3,6 % af latinamerikansk afstamning, og median-alderen var 60,0 år (interval: 26 til 87 år), hvoraf 37,4 % var \geq 65 år. Størstedelen af patienterne havde en ECOG-performancestatus ved *baseline* på 0 (29,5 %) eller 1 (68,0 %), havde metastatisk sygdom (98,6 %, havde aldrig røget (62,6 %) eller var tidligere rygere (33,1 %), og havde adenocarcinom (96,8 %). 34,5 % af patienterne havde hjernemetastaser i anamnesen. Patienter tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi (N=141) havde som median tidligere fået 2 slags behandlinger (interval: 1–8). Ud over platinbaseret kemoterapi havde 40,4 % modtaget PD-1/PD-L1-hæmmere, 27,7 % havde modtaget multikinasehæmmere (MKIs) og 48,9 % havde tidligere modtaget strålebehandling. 15,5 % af systemisk behandlingsnaive patienter (N=116) havde tidligere modtaget strålebehandling. Der blev påvist RET fusion hos 75,8 % af patienterne ved hjælp af NGS (36,7 % ved vævsprøver, 15,7 % ved plasmaprøver, 23,5 % ikke kendt), 15,3 % ved hjælp af FISH, 6,0 % ikke kendt og 2,8 % ved hjælp af andre metoder. De mest almindelige RET-fusionspartnere var KIF5B (70,1 %) og CCD6 (17,8 %).

Effektresultater opsummeres i tabel 4. Mediantid til første respons var 1,8 måneder i den overordnede population (interval: 0,9-20,5 måneder) samt hos patienter tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi (interval: 1,3-11,4 måneder) og patienter, der ikke tidligere havde været i behandling (interval: 0,9-20,5 måneder).

Tabel 4: Effektræsultater for RET-fusionspositive patienter med fremskreden NSCLC (ARROW) (effektpopulation)

Effektparameter	I alt (N =281)	Tidligere behandling med platinbaseret kemoterapi (N=141)	Tidligere behandling med ikke-platinbaseret systemisk behandling (N=24)	Ingen tidligere behandling (N=116)
Samlet responsrate^a (95 % konfidensinterval)	65,8 % (60,0 %, 71,4 %)	59,6 % (51,0 %, 67,7 %)	70,8 % (48,9 %, 87,4 %)	72,4 % (63,3 %, 80,3 %)
Fuldstændig respons, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Delvist respons, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Varighed af respons	N=185	N=84	N=17	N=84
Varighed af respons, median (95 % konfidensinterval) i måneder	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; NR)	13,4 (9,4; 23,1)
Patienter med varighed af respons ≥ 6 måneder ^b , %	79,5 %	81,0 %	94,1 %	75,0 %

NR= Ikke nået

^a Bekræftet samlet responsrate vurderet ved BICR

^b Beregnet ud fra andelen af respondenter med en observeret varighed af respons på mindst 6 måneder eller derover

Der sås ingen klinisk relevante forskelle med hensyn til effekt hos patienter med en KIF5B- eller CCDC6-fusionspartner. BICR-responsrater var: samlet responsrate = 68,5 % (95 % konfidensinterval: 61,5; 74,9) hos 197 patienter med en KIF5B-fusionspartner; og samlet responsrate = 72,0 % (95 % konfidensinterval: 57,5; 83,8) hos 50 patienter med en CCDC6-fusionspartner.

Hos effektpopulationen, var den CNS samlede responsrate ved central vurdering (pr. RECIST v1.1) 53,3 % (95 % konfidensinterval: 26,6; 78,7), 3 patienter (20,0 %) havde et fuldstændig respons og 5 patienter (33,3 %) havde et delvist respons.

Ældre patienter

I ARROW (N=540) var 30,9 % af patienterne i aldersgruppen 65 år eller derover. Der sås ingen overordnede forskelle i farmakokinetik, sikkerhed eller effekt sammenlignet med yngre patienter.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemedelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Gavreto i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af lungekræft (småcellet og ikke-småcellet lungekræft) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst én gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pralsetinib C_{\max} og AUC hos patienter øges uden sammenhæng over dosisintervallet 60 mg til 600 mg 1 gang dagligt (0,15 til 1,5 gange den godkendte anbefalede dosis); farmakokinetikken var lineær inden for dosisintervallet 200 og 400 mg hos raske frivillige. Plasmakoncentrationen af pralsetinib nåede *steady-state* efter 3-5 dage.

Ved den anbefalede dosis på 400 mg 1 gang dagligt i fastende tilstand er pralsetinibs gennemsnitlige *steady-state* C_{\max} 2840 ng/ml og gennemsnitlige *steady-state* areal under koncentrationstidskurven (AUC_{0-24h}) 40100 h•ng/ml. Den gennemsnitlige akkumuleringsratio er ~ x 2 ved gentagen dosering.

Absorption

Mediantid til maksimal koncentration (T_{\max}) varierer fra 2,0 til 4,0 timer efter enkeltdoser af pralsetinib fra 60 mg til 600 mg (0,15 til 1,5 gange den godkendte anbefalede dosis). Den absolutte biotilgængelighed af pralsetinib er ikke fastlagt.

Virkning af mad

Efter administration af enkeltdosis af 200 mg Gavreto med et fedtrigt måltid (ca. 800 til 1000 kalorier, hvoraf 50 til 60 % af kalorierne stammede fra fedt), øgedes pralsetinibs gennemsnitlige (90 % konfidensinterval) C_{\max} med 104 % (65 %, 153 %), gennemsnitlige (90 % konfidensinterval) $AUC_{0-\infty}$ øgedes med 122 % (96 %, 152 %) og median T_{\max} forsinkedes fra 4 til 8,5 timer sammenlignet med i fastende tilstand.

Fordeling

Pralsetinibs *steady-state* gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen er 255 l. Plasma-proteinbinding af pralsetinib er 97,1 % og uafhængig af koncentration. Blod-til-plasma-forholdet er 0,6 til 0,7.

Biotransformation

Pralsetinib metaboliseres *in vitro* primært af CYP3A4 og UGT1A4, og i mindre grad af CYP2D6 og CYP1A2.

Efter administration af oral enkeltdosis af ca. 310 mg radiomærket pralsetinib til raske frivillige, kan der påvises pralsetinibmetabolitter fra oxidering (M531, M453, M549b) og glucuronidering (M709) i små til sporbare mængder (~5%).

Elimination

Den gennemsnitlige halveringstid for pralsetinib var 13,4 timer efter enkeltdosis på 400 mg (den anbefalede dosis) pralsetinib og 17,9 timer efter gentagne doser på 400 mg pralsetinib.

Den gennemsnitlige orale *clearance* af pralsetinib ved *steady-state* (CL/F) er 9,9 l/time.

Efter administration af oral enkeltdosis af radiomærket pralsetinib til raske frivillige, kan 72,5 % af den radioaktive dosis genfindes i fæces (66 % som uforandret) og 6,1 % i urinen (4,8 % som uforandret).

In vitro-studier med CYP-substrater

In vitro-studier indikerer, at pralsetinib er en tidsafhængig hæmmer af CYP3A4/5 ved klinisk relevante koncentrationer. Pralsetinib kan have potentiale til at hæmme eller inducere CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4/5 ved klinisk relevant koncentrationer.

In vitro-studier med lægemiddeltransportører

In vitro-studier indikerer, at pralsetinib potentielt kan hæmme P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 og MATE2-K ved klinisk relevante koncentrationer. *In vitro*-studier indikerer også, at pralsetinib potentielt kan være et substrat af P-gp ved klinisk relevante koncentrationer (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Baseret på den populationsfarmakokinetisk model er der ikke observeret klinisk relevante forskelle i pralsetinibs farmakokinetik på baggrund af alder (19 til 87 år), køn, race (hvid, sort eller asiatisk), kropsvægt (34,9 til 128 kg), let nedsat leverfunktion, eller let til moderat nedsat nyrefunktion (CL_{CR} 30 til 89 ml/min estimeret ved Cockcroft-Gault). Der er således ikke behov for dosisjusteringer i ovennævnte særlige populationer. Betydningen af svært nedsat nyrefunktion (CL_{CR} 15 til 29 ml/min), nyresygdom i sidste stadie ($CL_{CR} < 15$ ml/min) i forhold til pralsetinibs farmakokinetik er ukendt (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Efter en enkelt dosis 200 mg pralsetinib, var den maksimale pralsetinib eksponering ens hos personer med moderat nedsat leverfunktion (defineret ved *Child-Pugh*-kriterier), sammenlignet med personer, med en normal leverfunktion, med en geometrisk gennemsnitsratio (GMR) (90 % konfidensinterval) med C_{max} på 98,6 % (59,7; 163) og $AUC_{0-\infty}$ på 112 % (65,4; 193). Hos personer med svært nedsat leverfunktion (defineret ved *Child-Pugh*-kriterier), var $AUC_{0-\infty}$ også ens sammenlignet med personer med en normal leverfunktion (85,8 % [51,1; 144]). C_{max} var en smule lavere hos personer med svært nedsat leverfunktion sammenlignet med personer med en normal leverfunktion, med en C_{max} GMR på 67,9 % (35,3; 131). Ubundet C_{max} ($C_{max,u}$) og $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty,u}$) var en smule højere hos personer med svært nedsat leverfunktion (defineret ved *Child-Pugh*-kriterier) sammenlignet med personer med normal leverfunktion med en $C_{max,u}$ GMR på 129 % (70,4; 236) og $AUC_{0-\infty,u}$ GMR på 163 % (98,7; 268). Der var ingen klar sammenhæng mellem C_{max} eller $AUC_{0-\infty}$ og *Child-Pugh* total score eller komponenterne i *Child-Pugh* scoren. Lignende farmakokinetiske-resultater blev opnået, når personer med nedsat leverfunktion blev klassificeret efter NCI-ODWG-kriterier.

Der er derfor ikke behov for dosisjusteringer hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsstudier ved gentagne doser

I studier af op til 13 ugers varighed med rotter og cynomolgusaber inkluderede primære fund - ved eksponeringer svarende til human eksponering ved *steady-state* (AUC) ved 400 mg 1 gang dagligt hos patienter med fremskreden NSCLC - fyseal dysplasi hos rotter (2 gange margin) og hæmatologisk påvirkning (1 gang margin) hos begge arter. Yderligere bivirkninger ved højere eksponering inkluderede degenerative forandringer i hanner og hunners reproduktive organer (2 gange margin) og forhøjet blod-fosfor med tilsvarende mineralisering i blødvæv hos rotter (≥ 2 gange margin) og myokardieblødning hos rotter (4,4 gange margin). Der sås forhøjet blodtryk hos rotter efter enkelt dosis på 25 mg/kg (gange 2). Pralsetinibs NOAEL (*No-Observed-Adverse-Effect-Level*) i 13-ugers studierne var 10 mg/kg/dag i begge arter, svarende til eksponeringsmarginer (AUC) på gange 1 i forhold til human eksponering.

I forhold til lokal eksponering og toksicitet sås ingen tegn på gastrointestinale forstyrrelser hos nogen af arterne op til NOAEL-dosen på 10 mg/kg (0,9 gange human margin). Ved højere doser sås der hos aber gastrointestinale ulcerationer og blødning.

Embryotoksicitet/teratogenicitet

Administration af pralsetinib til rotter var i organogeneseperioden i et embryo-føtalt udviklingsstudie teratogent og embryotoksisk ved eksponeringer under den kliniske humane eksponering ved *steady-state* (AUC) ved en dosis på 400 mg 1 gang dagligt. Deformationer, inklusive viscerale (primært nyre og ureter) og skeletale (vertebra, ribben, costalbrusken samt vertebrale centrale anomalier) sås ved

eksponering svarende til ca. 0,2 gange den humane eksponering. Post-implantationstab sås ved eksponering svarende til 0,5 gange human eksponering og øgedes til 100 % incidens ved eksponering svarende til 1,5 gange den humane eksponering.

Reproduktiv toksicitet

I et dedikeret fertilitets- og tidligt embryoudviklingsstudie med behandlede hanrotter parret med behandlede hunrotter, påvirkede pralsetinib ikke parringsevnen hos hanner eller hunner eller evnen til at undfange. Dog var der, i overensstemmelse med fundene i det toksikologiske embryoføtale udviklingsstudie, post-implantationstab ved doser helt ned til 5 mg/kg (ca. 0,3 gange den humane eksponering (AUC) ved en klinisk dosis på 400 mg baseret på toksikokinetiske data fra det 13-ugers toksikologiske rottestudie). Ved dosisniveauet 20 mg/kg (ca. 2,5-3,6 gange den humane eksponering) havde 82 % af hunrotterne fuldstændig afstødt kuldene, med 92 % post-implantationstab (tidlig afstødning). I et separat fertilitets- og tidligt embryoudviklingsstudie, hvor hanrotter, der fik pralsetinib, blev parret med ubehandlede hunrotter, var intrauterin overlevelse af embryonerne (gennemsnitlige kuldandele af post-implantationstab og gennemsnitlige antal og kuldandele af levedygtige embryoner) upåvirket af pralsetinib administration til hanrotter ved 20 mg/kg dosisniveau (ca. 1,4 gange den humane eksponering (AUC) ved klinisk dosis på 400 mg, baseret på toksikokinetiske data indsamlet i dette studie). Derudover blev der ikke observeret nogen pralsetinib-relaterede effekter på hannernes reproduktionsevne (parring, fertilitet og graviditetsindekser) i dette studie.

I et 13-ugers toksikologisk studie med gentagen dosering til hanrotter sås histopatologisk evidens for tubulær degeneration/atrofi i testes med sekundær cellulært henfald og reduceret sperm i lumen af epididymis, hvilket korrelerede med lavere gennemsnitlig testes- og epididymisvægt og betydelige observationer af bløde og små testes. Hunrotter har vist degeneration af corpus luteum i ovariet. For begge køn gælder det, at disse observationer er gjort ved pralsetinib doser ≥ 10 mg/kg/dag, ca. 0,9 gange den humane eksponering ved en klinisk dosis på 400 mg.

Der er i et 13-ugers toksikologisk studie med gentagne doser på op til 10 mg/kg/dag (ca. 1 gang den humane eksponering ved 400 mg 1 gang dagligt) til aber ikke registreret fund i reproduktionsorganer.

Genotoksicitet og carcinogenicitet

Pralsetinib er ikke mutagent *in vitro* i Ames-assays (bakterie-reversmutationstest) og er også negativ i såvel *in vitro* human lymfocytchromosomafvigelsestest som *in vivo* rotteknoglemarvs-micronucleustest.

Der er ikke gennemført carcinogenicitetsstudier med pralsetinib.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Hypromellose
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Stivelse, prægelatiniseret
Natriumhydrogencarbonat
Citronsyre, vandfri
Magnesiumstearat

Kapselskal

Brilliant blå FCF (E133)
Hypromellose
Titandioxid (E171)

Trykkeblæk

Shellac
Propylenglycol (E1520)
Kaliumhydroxid
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ikke særlig opbevaring med hensyn til temperatur. Opbevares i den originale æske for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-flaske (*high density polyethylene*) med børnesikret lukning (polypropylen) og indvendig folieforsegling samt fugtabsorptionspose (silicagel).

Pakningsstørrelser: 60, 90 eller 120 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. november 2021

Dato for seneste fornyelse: 15. september 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER
UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at bekræfte pralsetinibs virkning og sikkerhed til behandling af voksne patienter med RET-fusionspositiv, fremskreden NSCLC, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultater af studie BLU-667-2303, et randomiseret, åbent fase III-studie med pralsetinib versus standard førstevalgsbehandling af RET-fusionpositiv, metastatisk NSCLC.	31. december 2026

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gavreto 100 mg hårde kapsler
pralsetinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én hård kapsel indeholder 100 mg pralsetinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 hårde kapsler
90 hårde kapsler
120 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Den fugtabsorberende pose i flasken må ikke indtages

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1555/001 60 hårde kapsler
EU/1/21/1555/002 90 hårde kapsler
EU/1/21/1555/003 120 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

gavreto 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gavreto 100 mg hårde kapsler
pralsetinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En hård kapsel indeholder 100 mg pralsetinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 hårde kapsler
90 hårde kapsler
120 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Den fugtabsorberende pose i flasken må ikke indtages

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1555/001 60 hårde kapsler
EU/1/21/1555/002 90 hårde kapsler
EU/1/21/1555/003 120 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Gavreto 100 mg hårde kapsler pralsetinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Gavreto
3. Sådan skal du tage Gavreto
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Gavreto er et lægemiddel mod kræft og indeholder det aktive stof pralsetinib.

Anvendelse

Gavreto bruges til at behandle voksne med en type lungekræft, der kaldes ikke-småcellet lungekræft i fremskredent stadie og som har en bestemt genmutation, der kaldes RET, og hvor patienten ikke tidligere er blevet behandlet med en anden RET-hæmmer.

Sådan virker Gavreto

Hos patienter med en bestemt genmutation, kan kroppen komme til at producere proteinet RET-fusionsprotein, som får cellerne til at vokse ukontrolleret og forårsager kræft. Gavreto blokerer proteinets aktivitet og kan derved forsinke eller forhindre lungekræften i at vokse. Det kan måske også få kræftsvulster til at blive mindre.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Gavreto virker, eller hvorfor du har fået lægemidlet, skal du kontakte lægen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Gavreto

Tag ikke Gavreto

- hvis du er allergisk over for pralsetinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Gavreto:

- hvis du, ud over lungekræft, tidligere har haft lunge- eller vejrtrækningsproblemer
- hvis du har haft forhøjet blodtryk
- hvis du har haft leverproblemer
- hvis du har haft problemer med blødning
- hvis du nogensinde har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med en person, der har eller har haft tuberkulose. Din læge kan udføre tests for at se, om du har tuberkulose

Gavreto kan have bivirkninger, som du er nødt til at fortælle lægen om straks. Det omfatter:

- **lungebetændelse (pneumonitis).** Gavreto kan give svære, livstruende eller dødelige hævelser (betændelse) i lungerne under behandling. Tegnene kan være de samme, som du oplever fra lungekræften. Kontakt straks lægen, hvis du oplever nye eller forværrede symptomer, for eksempel vejrtrækningsbesvær, stakåndethed, hoste med eller uden slim, eller feber.
- **højt blodtryk (hypertension).** Gavreto kan øge forekomsten af højt blodtryk. Lægen kontrollerer dit blodtryk, inden du starter behandling og igen efter 1 uge og dernæst efter behov. Hvis du har højt blodtryk, som ikke er kontrolleret med blodtryksmedicin, skal du kontakte lægen, da det er vigtigt at få dit blodtryk under kontrol, inden du starter behandling med Gavreto.
- **leverskade (forhøjede levertal).** Lægen tager blodprøver, inden du starter behandling, herefter hver 2. uge i de første 3 måneder af behandlingen og dernæst efter behov. Det er for at kontrollere, at du ikke har leverproblemer, mens du tager Gavreto. Kontakt straks lægen, hvis du oplever: gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, smerter i højre side af maven, mørkfarvet urin, kløende hud, har mindre appetit end du plejer, kvalme eller opkastning, træthed, at du bløder mere eller nemmere får blå mærker end du plejer.
- **blødningsproblemer.** Der kan forekomme alvorlig blødning under behandling med Gavreto. Kontakt straks lægen, hvis du: kaster blod op eller du har opkast, der ligner kaffegrums, hoster blod eller klumper af blod, tisser lyserødt eller brunt, har rød- eller sortfarvet afføring (ligner tjære), bløder mere end du plejer eller nemmere får blå mærker, har voldsommere menstruation end du plejer, har usædvanlig blødning fra skeden, ofte får næseblod, er sløv eller er svær at vække.
- **unormal EKG.** Gavreto kan medføre unormale EKG'er. Du vil få lavet en EKG før og under din behandling med Gavreto. Kontakt lægen, hvis du føler dig uklar eller får hjertebanken, da det kan være et symptom på unormal EKG.

Hold øje med dette, mens du er i behandling med Gavreto. Læs afsnit 4 'Bivirkninger' for yderligere oplysninger.

Børn og unge

Gavreto er ikke undersøgt hos børn eller unge. Dette lægemiddel må ikke gives til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Gavreto

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Gavreto kan påvirke virkningen af andre lægemidler, og nogle lægemidler kan påvirke, hvordan Gavreto virker.

Hvis du tager ét eller flere af følgende lægemidler, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Gavreto:

Følgende lægemidler kan forstærke koncentrationen af Gavreto i blodet:

- visse lægemidler til behandling af AIDS/HIV (for eksempel ritonavir, saquinavir, cobicistat)
- visse lægemidler til behandling af infektion. Dette omfatter lægemidler til behandling af svampeinfektioner (for eksempel ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) og lægemidler til behandling af bestemte typer bakterieinfektioner (for eksempel clarithromycin, erythromycin)
- visse lægemidler til behandling af depression (for eksempel fluvoxamin, nefazodon)
- visse lægemidler til behandling af forhøjet blodtryk og uregelmæssig hjerterytme (for eksempel verapamil, diltiazem)

Følgende lægemidler kan svække effektiviteten af Gavreto:

- medicin til at stoppe krampeanfald (epilepsimedicin som for eksempel phenytoin eller carbamazepin)
- medicin til behandling af tuberkulose (for eksempel rifampicin, rifabutin)
- prikbladet perikon, naturlægemiddel til behandling af depression

Gavreto kan påvirke virkningen af nogle slags medicin, blandt andet:

- cyclosporin
- paclitaxel
- warfarin

Disse lægemidler er muligvis ikke de eneste, der påvirker eller påvirkes af Gavreto.

Spørg lægen eller apotekspersonalet om råd, inden du tager nogen form for lægemidler.

Brug af Gavreto sammen med mad og drikke

Du skal undgå at drikke grapefrugtjuice og spise grapefrugt eller Sevilla-appelsiner, mens du er i behandling med Gavreto.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Prævention til kvinder:

Du bør undgå at blive gravid, mens du er i behandling med dette lægemiddel. Hvis du kan blive gravid, skal du bruge meget sikker prævention (for eksempel 2 slags prævention samtidig – kondom og pessar), mens du er i behandling og i mindst 2 uger efter, du har stoppet behandlingen. Gavreto kan påvirke effekten af hormon-prævention (for eksempel p-piller); hormon-prævention anses derfor ikke for at være meget sikker. Hvis du skal bruge hormon-prævention, skal du bruge det sammen med kondom.

Prævention til mænd:

Mænd, hvis partnere kan blive gravide, skal anvende sikker prævention, inklusive en barrieremetode, mens de er i behandling og i 1 uge efter, behandlingen er stoppet.

Tal med din læge om, hvilken prævention, der er rigtig for dig og din partner.

Graviditet:

Det frarådes at bruge dette lægemiddel under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt. Undgå at blive gravid, mens du er i behandling med dette lægemiddel, da det kan skade fostret. Lægen vil orientere dig om risikoen ved behandling med Gavreto under graviditet.

Lægen kan vælge, at du skal have en graviditetstest, inden du starter i behandling med dette lægemiddel.

Amning:

Fortæl lægen, om du ammer eller planlægger at amme. Det vides ikke om Gavreto udskilles i brystmælken. Du skal ikke amme, mens du er i behandling med dette lægemiddel og i mindst 1 uge efter sidste dosis. Tal med lægen om, hvad der er bedst for dit barn at spise i denne periode.

Fertilitet:

Dette lægemiddel kan måske påvirke din evne til at få børn permanent. Du bør tale med lægen om opbevaring af sæd eller æg, inden du begynder at bruge Gavreto.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Gavreto kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Gavreto kan få dig til at føle dig udmattet. Hvis du føler dig udmattet, bør du ikke føre motorkøretøj eller betjene større maskiner, før du føler dig frisk igen. Tal med din læge, om du bør føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Gavreto indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per hård kapsel og er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Gavreto

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er 400 mg (4 kapsler) 1 gang dagligt, som skal tages gennem munden.

Hvis du får bivirkninger, kan lægen vælge at ændre din dosis, midlertidigt stoppe behandlingen eller permanent stoppe behandlingen. Du må ikke ændre din dosis eller stoppe behandlingen med Gavreto uden at tale med lægen.

Gavreto skal tages gennem munden. Synk kapslerne hele med et glas vand og på tom mave. Du må ikke spise noget i mindst 2 timer inden og 1 time efter, du har taget Gavreto.

Hvis du kommer til at kaste op, efter du har taget Gavreto, skal du ikke tage en ekstra dosis. Tag din sædvanlige dosis dagen efter.

Hvis du har taget for meget Gavreto

Hvis du er kommet til at tage for mange kapsler, skal du straks kontakte lægen. Du kan have behov for for at blive tilset af en læge.

Hvis du har glemt at tage Gavreto

Hvis du kommer til at glemme en dosis Gavreto, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om den samme dag. Tag din sædvanlige dosis dagen efter.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De mest alvorlige bivirkninger

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Kontakt straks lægen, hvis du får følgende bivirkninger (læs også afsnit 2):

- Ny eller forværret vejrtrækningsbesvær, stakåndethed, hoste med eller uden slim eller feber
- Højt blodtryk
- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, smerter i højre side af maven, mørkfarvet urin, kløende hud, mindre appetit end du plejer, kvalme eller opkastning, træthed, nemmere ved at bløde eller få blå mærker (kan være tegn på leverproblemer)
- Blødning med symptomer, for eksempel hoste blod

Andre bivirkninger:

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du oplever én eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 patienter):

- Lungebetændelse
- Blærebetændelse
- Blodprøve, der viser fald i antallet af røde blodlegemer
- Blodprøve, der viser fald i nogle af de hvide blodlegemer (f.eks. neutrofilocytter, lymfocytter osv.)
- Lavt niveau af blodplader
- Blodprøve, der viser stigning eller fald i mængden af blod-mineral
- Ændret smagssans
- Hovedpine
- Forhøjet blodtryk
- Blødning
- Lungeinflammation
- Hoste
- Stakåndethed
- Forstoppelse
- Diarré
- Tørhed i øjne, mund og hud
- Mavesmerter
- Opkastning
- Gulfarvning af hud og øjne
- Udslæt
- Knogle- eller muskelsmerter

- Manglende energi
- Hævelser (for eksempel fødder, ankler, ansigt, øjne, led)
- Feber
- Blodprøver, der viser ændringer i mængden af stoffer fremstillet i leveren (aspartat-aminotransferase, alanin-aminotransferase, alkalisk fosfatase, bilirubin)
- Blodprøver, der viser en stigning i et stof, der er vigtigt for vurderingen af nyrefunktionen (kreatinin)
- Blodprøver, der viser en større mængde af et enzym, der er vigtigt for muskelfunktionen (kreatinfosfokinase)

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter):

- Smertefuld hævelse og sår i munden
- Forlænget QT-interval på EKG

Ualmindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter):

- Tuberkulose

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flaskeetiketten og den ydre æske efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlig opbevaringstemperatur. Opbevares i den originale æske for at beskytte mod fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis du kan se, at flasken er beskadiget, eller der er tegn på, at den har været forsøgt åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Gavreto indeholder

- Aktivt stof: pralsetinib. Én hård kapsel indeholder 100 mg pralsetinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Kapslen indeholder: hypromellose, mikrokrystallinsk cellulose, prægelatineret stivelse, natriumhydrogencarbonat, citronsyre vandfri og magnesiumstearat (se afsnit 2 ”Gavreto indeholder natrium”).
 - Kapselskallen indeholder: brilliant blå FCF (E133), hypromellose og titandioxid (E171).
 - Trykkeblækket indeholder: shellac, propylenglycol (E1520), kaliumhydroxid og titandioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

Gavreto 100 mg hårde kapsler er lyseblå, uigennemsigtige hårde kapsler, med ”BLU-667” trykt på kapselbunden og ”100 mg” trykt på kapselhætten i hvidt blæk.

Gavreto leveres i en plastikflaske med børnesikret lukning og indeholder 60, 90 eller 120 hårde kapsler og en fugtabsorberende pose. Hver æske indeholder 1 flaske.

Lad den fugtabsorberende pose ligge i flasken. Det fugtabsorberende middel er et tørrepulver i en lille pose, der beskytter kapslerne mod fugt. Slug ikke det fugtabsorberende middel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Lietuva

UAB ”Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(see Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst én gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.