

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Gavreto 100 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af pralsetinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Ljósblátt, ógegnsætt hart hylki, stærð 0 (22 mm langt x 7 mm breitt) með „BLU-667“ prentað á hylkisbolinn og „100 mg“ prentað á hylkislokið, með hvítu bleki.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Gavreto er ætlað til einlyfjameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC), með samruna í RET-geni (RET-jákvætt), sem ekki hafa áður fengið meðferð með RET-hemli.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinslyfja á að hefja meðferðina.

Val sjúklinga sem fá meðferð við RET-jákvæðu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð á að byggjast á gildaðri prófaðferð.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 400 mg af pralsetinibi einu sinni á dag á fastandi maga (sjá „Lyfjagjöf“). Halda á meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óásættanleg eituráhrif koma fram.

Ef kastað er upp eftir að skammtur af pralsetinibi er tekinn á ekki að taka viðbótarskammt, heldur halda áfram með næsta skammt eins og venjulega.

#### *Skammtar sem gleymast*

Ef gleymist að taka skammt af pralsetinibi á að taka hann um leið og munað er eftir því ef það er innan sama dags. Taka skal venjulegan skammt af pralsetinibi daginn eftir.

#### *Skammtabreytingar vegna aukaverkana*

Íhuga má að gera hlé á meðferðinni, með eða án skammtaminnkunar, til að bregðast við aukaverkunum, eftir alvarleika þeirra og klínískum einkennum.

Minnka má skammta handa sjúklingum í 100 mg þrepum, í að lágmarki 100 mg einu sinni á dag. Hætta á meðferð með Gavreto fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem ekki þola 100 mg til inntöku einu sinni á dag.

Ráðlagðar breytingar á skömmun vegna aukaverkana eru sýndar í töflu 1.

**Tafla 1. Ráðlagðar breytingar á skömmun Gavreto vegna aukaverkana**

Aukaverkun	Alvarleikastig <sup>a</sup>	Skammtabreyting
<b>Millivefslungnabólga (pneumonitis)/millivefslungnasjúkdómur</b> (sjá kafla 4.4)	Stig 1 eða 2	Gera á hlé á meðferð með Gavreto þar til aukaverkunin er gengin til baka. Halda á meðferð áfram með minnkuðum skammti. Hætta á meðferð með Gavreto fyrir fullt og allt ef millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur kemur endurtekið upp.
	Stig 3 eða 4	Hætta á meðferð vegna millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóms fyrir fullt og allt.
<b>Háþrýstingur</b>	Stig 3	Gera á hlé á meðferð með Gavreto ef um er að ræða 3. stigs háþrýsting sem er viðvarandi þrátt fyrir bestu tiltæka blóðþrýstingslækkandi meðferð. Halda á meðferð áfram með minnkuðum skammti þegar stjórn hefur náðst á háþrýstingnum.
	Stig 4	Hætta á meðferð með Gavreto fyrir fullt og allt.
<b>Hækkuð gildi transamínasa</b>	Stig 3 eða 4	Gera á hlé á meðferð með Gavreto og fylgjast með gildum aspartat amínótransferasa (ASAT) og alanín amínótransferasa (ALAT) einu sinni í viku þar til aukaverkunin batnar þannig að hún sé 1. stigs eða eins og við upphaf meðferðar. Halda á meðferð áfram með minnkuðum skammti. Við endurtekin hækkuð gildi transamínasa, af stigi 3 eða hærra, á að hætta meðferð með Gavreto fyrir fullt og allt.
<b>Blæðingar</b>	Stig 3 eða 4	Gera á hlé á meðferð með Gavreto þar til blæðingar minnka þannig að þær séu 1. stigs. Halda á meðferð áfram með minnkuðum skammti. Við lífshættulegar blæðingar eða endurteknar alvarlegar blæðingar á að hætta meðferð með Gavreto fyrir fullt og allt.
<b>Lenging QT-bils</b>	Stig 3	Gera á hlé á meðferð með Gavreto ef QTc-bil er >500 ms, þar til QTc-bil er aftur orðið <470 ms. Halda á meðferð áfram með sama skammti ef aðrir áhættuþættir sem valda lengingu QT-bils greinast og eru leiðréttir. Halda á meðferð áfram með minnkuðum skammti ef aðrir áhættuþættir sem valda lengingu QT-bils greinast ekki.
	Stig 4	Hætta á meðferð með Gavreto fyrir fullt og allt ef sjúklingur er með lífshættulegar hjartsláttartruflanir.

Aukaverkun	Alvarleikastig <sup>a</sup>	Skammtabreyting
<b>Aðrar aukaverkanir sem skipta máli klínískt</b> (sjá kafla 4.8)	Stig 3 eða 4	Gera á hlé á meðferð með Gavreto þar til aukaverkunin batnar þannig að hún sé ≤2. stigs. Halda á meðferð áfram með minnkuðum skammti. Við endurteknar 4. stigs aukaverkanir á að hætta meðferðinni fyrir fullt og allt.

<sup>a</sup> Aukaverkanir samkvæmt stigun bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) útgáfu 4.03

#### Skammtabreytingar við notkun samhliða cýtókróm P-450 (CYP)3A4 og/eða P-glykóprótein (P-gp) hemlum

Forðast á notkun pralsetinibs samhliða einhverju af eftirtöldu (sjá kafla 4.4 og 4.5):

- Efni sem eru í senn P-gp hemlar og öflugir CYP3A4 hemlar
- Öflugir CYP3A4 hemlar
- Miðlungi öflugir CYP3A4 hemlar
- P-gp hemlar
- Efni sem eru í senn P-gp hemlar og miðlungi öflugir CYP3A4 hemlar

Ef ekki er hægt að komast hjá notkun einhverra af ofantöldum hemlum á að minnka skammtinn af pralsetinibi eins og ráðlagt er í töflu 2. Þegar notkun hemilsins sem notaður var samhliða hefur verið hætt í 3 til 5 helmingunartíma brotthvarfs hemilsins á að auka skammtinn af pralsetinibi í þann skammt sem notaður var áður en notkun hemilsins hófst.

#### Tafla 2. Ráðlagðar breytingar á skömmun Gavreto við notkun samhliða CYP3A4 og/eða P-gp hemlum

Gavreto skammtur sem notaður er fyrir	Ráðlagður skammtur af Gavreto	
	<b>Efni sem eru í senn P-gp hemlar og öflugir CYP3A4 hemlar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Öflugir CYP3A4 hemlar;</li> <li>• Miðlungi öflugir CYP3A4 hemlar;</li> <li>• P-gp hemlar;</li> <li>• Efni sem eru í senn P-gp hemlar og miðlungi öflugir CYP3A4 hemlar</li> </ul>
400 mg til inntöku einu sinni á dag	200 mg til inntöku einu sinni á dag	300 mg til inntöku einu sinni á dag
300 mg til inntöku einu sinni á dag	200 mg til inntöku einu sinni á dag	200 mg til inntöku einu sinni á dag
200 mg til inntöku einu sinni á dag	100 mg til inntöku einu sinni á dag	100 mg til inntöku einu sinni á dag

#### Skammtabreytingar við notkun samhliða CYP3A4 örvum

Forðast á notkun pralsetinibs samhliða öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 örvum (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaáðlögun er ráðlögð handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins [CL<sub>CR</sub>] 30 til 89 ml/mín, metið með Cockcroft-Gault). Notkun pralsetinibs handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CL<sub>CR</sub> 15 til 29 ml/mín) eða nýrnabilun á lokastigi (CL<sub>CR</sub> <15 ml/mín) hefur ekki verið rannsökuð. Þar sem brotthvarf pralsetinibs

um nýru er hverfandi er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð handa sjúklingum með vægt (heildargallrauði  $\leq$  efri mörk eðlilegra gilda og aspartat amínótransferasa [ASAT]  $>$  efri mörk eðlilegra gilda eða heildargallrauði  $> 1$  til 1,5 föld efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er), miðlungi alvarlega (heildargallrauði  $> 1,5$  til 3 föld efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er) eða alvarlega (heildargallrauði  $> 3$  föld efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er) skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Aldraðir*

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð handa sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.1).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pralsetinibs hjá börnum yngri en 18 ára með langt gengið RET-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Gavreto er til inntöku. Sjúklingar eiga að gleypa hörðu hylkin heil með glasi af vatni á fastandi maga. Þeir eiga ekki að borða í a.m.k. tvær klukkustundir fyrir töku pralsetinibs og í a.m.k. eina klukkustund eftir töku pralsetinibs (sjá kafla 5.2).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur

Greint hefur verið frá alvarlegum, lífshættulegum eða banvænum tilvikum millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu pralsetinib í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með klínísk einkenni millivefslungnabólgu eða millivefslungnasjúkdóms voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum.

Ráðleggja á sjúklingum að hafa tafarlaust samband við lækinn sinn til að tilkynna um ný eða versnandi einkenni frá öndunarfærum.

Rannsaka á sjúklinga með bráð eða versnandi einkenni frá öndunarfærum sem benda til millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóms (t.d. mæði, hósta og hita) til að útiloka aðrar hugsanlegar orsakir. Ef millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur er talin tengjast pralsetinibi á að gera hlé á skömmtun Gavreto, minnka skammta eða hætta meðferð fyrir fullt og allt, eftir alvarleika staðfestrar millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóms (sjá kafla 4.2).

#### Háþrýstingur

Háþrýstingur sást hjá sjúklingum sem fengu pralsetinib í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Yfirleitt náðist stjórn á meðferðartengdum háþrýstingi með blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

Ekki á að hefja meðferð með Gavreto hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á. Ná á fullnægjandi stjórn á háþrýstingi sem þegar er til staðar áður en meðferð með Gavreto er hafin. Ráðlagt er að mæla blóðþrýsting eftir 1 viku og síðan a.m.k. mánaðarlega og eftir því sem klínískt tilefni er til. Hefja á eða aðlaga blóðþrýstingslækkandi meðferð eftir því sem við á. Gera á hlé á skömmtun, minnka skammta eða hætta meðferð fyrir fullt og allt, eftir alvarleika þess háþrýstings sem sést meðan á meðferð með Gavreto stendur (sjá kafla 4.2).

### Hækkuð gildi transamínasa

Greint hefur verið frá alvarlegum tilvikum hækkaðra gilda transamínasa hjá sjúklingum sem fengu pralsetinib í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Mæla á ALAT og ASAT áður en meðferð með Gavreto er hafin, á 2 vikna fresti fyrstu 3 mánuðina og síðan mánaðarlega og eftir því sem klínískt tilefni er til. Gera á hlé á skömmtun, minnka skammta eða hætta meðferð fyrir fullt og allt, eftir alvarleika þeirra hækkana á gildum transamínasa sem sjást meðan á meðferð með Gavreto stendur (sjá kafla 4.2).

### Blæðingar

Alvarlegar blæðingar, þar á meðal banvænar blæðingar, geta komið fram við meðferð með Gavreto. Hætta á meðferð með Gavreto fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá lífshættulegar blæðingar eða endurteknar alvarlegar blæðingar (sjá kafla 4.2).

### Lenging QT-bils

Lenging QT-bils hefur sést hjá sjúklingum sem fengu Gavreto í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Því þurfa sjúklingar að vera með QTc-bil  $\leq 470$  ms og blóðsölt í sermi innan eðlilegra marka áður en meðferð með Gavreto er hafin. Leiðréttu á blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun og blóðkalsíumlækkun bæði fyrir meðferð með Gavreto og meðan á henni stendur. Taka á hjartarafrit (ECG) og mæla blóðsölt í sermi við lok fyrstu viku og fyrsta mánaðar meðferðar með Gavreto og síðan reglulega eftir því sem klínískt tilefni er til, sem einnig ræðst af því hvort aðrir áhættuþættir eru til staðar (t.d. samhliða niðurgangur, uppköst, ógleði, lyf notuð samhliða).

Gæta skal varúðar við notkun pralsetinibs hjá sjúklingum með sögu um hjartsláttartruflanir eða lengingu QT-bils og hjá sjúklingum sem taka lyf sem eru öflugir CYP3A4-hemlar eða tengjast lengingu QT/QTc-bils.

Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á skömmtun Gavreto, breyta skömmtum eða hætta notkun lyfsins fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

### Berklar

Tilkynnt hefur verið um berkla, einkum utan lungna, hjá sjúklingum sem hafa fengið Gavreto. Áður en meðferð hefst á að meta sjúklinga með tilliti til virkra og óvirkra (dulinna) berkla, samkvæmt gildandi leiðbeiningum. Hjá sjúklingum með virka eða dulda berkla á að hefja meðferð með venjulegum lyfjum gegn mýcóbakteríum áður en meðferð með Gavreto hefst.

### Milliverkanir

Forðast á gjöf Gavreto samhliða efnum sem eru í senn P-gp hemlar og öflugir CYP3A4 hemlar, P-gp hemlum, öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum eða lyfjum sem eru bæði hemlar á virkni P-gp og miðlungi öflugir hemlar á virkni CYP3A4, þar sem slík notkun getur aukið þéttni pralsetinibs í plasma (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Forðast á gjöf Gavreto samhliða öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 örvum, þar sem slík notkun getur minnkað þéttni pralsetinibs í plasma (sjá kafla 4.2 og 4.5).

### Frjósemi og meðganga

Karlar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn, þ.m.t. sæðishindrandi getnaðarvörn, meðan á meðferð með Gavreto stendur og í a.m.k. 1 viku eftir síðasta skammt (sjá kafla 4.6).

Ráðleggja á konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan þær fá Gavreto. Þar sem pralsetinib getur gert hormónagetnaðarvarnir óvirkar verða kvenkyns sjúklingar að nota mjög öruggar getnaðarvarnir sem ekki byggja á hormónum meðan á meðferð með pralsetinibi stendur. Ef óhjákvæmilegt er að nota hormónagetnaðarvarnir þarf að nota smokk samhliða hormónagetnaðarvörninni. Halda verður áfram að nota öruggar getnaðarvarnir í a.m.k. 2 vikur eftir síðasta skammt (sjá kafla 4.6).

#### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### *CYP3A4 og/eða P-gp hemlar*

P-gp hemlar: Samhliða gjöf staks 200 mg skammts af pralsetinibi og staks 600 mg skammts af cíklósporíni (P-gp hemill og vægur-miðlungi öflugur CYP3A4 hemill) hjá heilbrigðum einstaklingum jók  $AUC_{0-\infty}$  fyrir pralsetinib um 81% og  $C_{max}$  um 48%, miðað við ef 200 mg skammtur af pralsetinibi er gefinn einn sér.

Efni sem eru í senn P-gp hemlar og öflugir CYP3A4 hemlar: Samhliða gjöf 200 mg af pralsetinibi einu sinni á dag og 200 mg af itrakónazólí (P-gp hemill og öflugur CYP3A4 hemill) einu sinni á dag jók  $AUC_{0-\infty}$  fyrir pralsetinib um 251% og  $C_{max}$  um 84%, miðað við ef pralsetinib var gefið eitt sér.

Gjöf pralsetinibs samhliða efnum sem eru P-gp hemlar og/eða öflugir eða miðlungi öflugir CYP3A4 hemlar getur aukið þéttni pralsetinibs í plasma, sem getur aukið hættu á aukaverkunum af pralsetinibi. Forðast á gjöf pralsetinibs samhliða einhverju af eftirtöldu (sjá kafla 4.4):

- efni sem eru í senn P-gp hemlar og öflugir CYP3A4 hemlar (ketokónazól, itrakónazól, cobicistat, klaritrómýcín, ritonavír eða sakvínavír, ekki tæmandi upptalning)
- öflugir CYP3A4 hemlar (telitrómýcín, troleandomycín, vorikónazól, ceritinib, idelalisib, nefazódon, nelfinavír eða greipaldinsafi, ekki tæmandi upptalning)
- miðlungi öflugir CYP3A4 hemlar (aprepitant, ciprófloxacín, conivaptan, crizotinib, flúkónazól, fluvoxamine, imatinib, isavukónazól eða tofisopam, ekki tæmandi upptalning)
- P-gp hemlar (cíklósporín, carvedílól eða kínídín, ekki tæmandi upptalning)
- efni sem eru í senn P-gp hemlar og miðlungi öflugir CYP3A4 hemlar (dronedarón, diltíazem, erytrómýcín, verapamíl, ekki tæmandi upptalning)

Ef ekki er hægt að komast hjá notkun samhliða einhverjum af ofantöldum hemlum á að minnka skammtinn af pralsetinibi (sjá kafla 4.2).

#### *Öflugir CYP3A4 örvar*

Samhliða gjöf pralsetinibs og öflugs CYP3A4 örva getur minnkað þéttni pralsetinibs í plasma, sem getur dregið úr verku pralsetinibs. Samhliða gjöf staks 400 mg skammts af pralsetinibi og 600 mg af rifampíni einu sinni á dag (öflugur CYP3A4 örvi) minnkaði  $AUC_{0-\infty}$  fyrir pralsetinib um 68% og  $C_{max}$  um 30%. Því á að forðast samhliða gjöf pralsetinibs og öflugra CYP3A4 örva (þ.m.t. karbamazepíns, fenýtóíns, rifabútíns, rifampicíns og jóhannesarjurtar [*Hypericum perforatum*], ekki tæmandi upptalning) (sjá kafla 4.4).

#### *Næm hvarfefni fyrir CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 og MATE2-K með þröngan lækningalegan stuðul*

Samhliða gjöf pralsetinibs getur breytt útsetningu fyrir næmum hvarfefnum CYP-ensíma (CYP3A4, CYP2C9 og CYP2C8) og flutningspróteina (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 og MATE2-K). Forðast á notkun lyfja með þröngan lækningalegan stuðul sem eru hvarfefni fyrir þessi CYP-ensím og flutningsprótein (þ.m.t. cíklósporín, paclitaxel og warfarín, ekki tæmandi upptalning).

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Upplýsa á konur á barneignaraldri um að pralsetinib geti valdið fósturskaða (sjá kafla 5.3).

Áður en meðferð með Gavreto hefst á að staðfesta hvort konur á barneignaraldri eru þungaðar.

Konur á barneignaraldri þurfa að nota mjög örugga getnaðarvörn sem ekki byggir á hormónum meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 2 vikur eftir síðasta skammtinn af Gavreto (sjá kafla 4.4).

Karlar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn, þ.m.t. sæðishindrandi getnaðarvörn, meðan á meðferð með Gavreto stendur og í a.m.k. 1 viku eftir síðasta skammtinn af Gavreto.

Ráðleggja á sjúklingum að hafa tafarlaust samband við lækinn sinn ef þeir verða þungaðir eða ef grunur leikur á um þungun meðan þeir taka Gavreto.

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pralsetinibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitúráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Út frá verkunarhætti lyfsins og niðurstöðum úr dýrarannsóknum gæti pralsetinib valdið fósturskaða ef það er gefið þunguðum konum.

Ekki á að nota Gavreto á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar krefjist þess að hún fái meðferð með pralsetinibi.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort pralsetinib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Gavreto stendur og í 1 viku eftir að síðasti skammtur af lyfinu er tekinn.

### Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um áhrif pralsetinibs á frjósemi.

Samkvæmt forklínískum upplýsingum um öryggi gæti frjósemi verið skert meðan á meðferð með pralsetinibi stendur (sjá kafla 5.3). Karlar og konur ættu að leita ráðgjafar um virka varðveislu frjósemi áður en meðferð er hafin.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gavreto hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Gæta skal varúðar við akstur og stjórnun véla, þar sem sjúklingar gætu fundið fyrir þreytu meðan þeir taka Gavreto (sjá kafla 4.8).



## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar voru blóðleysi (53,0%), hækkað gildi aspartat amínótransferasa (49,1%), daufkyrningafæð (46,7%), verkir í stoðkerfi (44,4%), hægðatregða (43,9%), þreyta (42,2%), hækkað gildi alanín amínótransferasa (37,0%), hvítfrumnafæð (37,0%) og háþrýstingur (35,0%).

Algengustu alvarlegu (serious) aukaverkanirnar voru lungnabólga (15,6%), millivefslungnabólga (pneumonitis) (5,7%) og blóðleysi (5,2%).

Algengustu svænu (severe) aukaverkanirnar voru blóðleysi (22,4%), daufkyrningafæð (21,1%), háþrýstingur (17,6%), lungnabólga (15,4%) og eitulfrumnafæð (17,4%).

Samkvæmt gögnum úr klínískum rannsóknum sást samband milli útsetningar og svörunar fyrir allar 3. og 4. stigs aukaverkanir við stóra skammta, þar sem aukaverkanir komu fyrir fram þegar útsetning fyrir pralsetinibi var aukin.

Skammtar voru minnkaðir vegna aukaverkana hjá 46,7% sjúklinga sem fengu meðferð með Gavreto. Algengustu aukaverkanir sem leiddu til skammtaminnkunar voru daufkyrningafæð (15,6%), blóðleysi (10,6%), eitulfrumnafæð (7,2%), millivefslungnabólga (pneumonitis) (5,7%), hækkað gildi kreatín fosfókínasa í blóði (5,2%), háþrýstingur (4,8%), hvítfrumnafæð (4,6%) og þreyta (4,1%).

Meðferð var hætt fyrir fullt og allt vegna aukaverkana hjá 10,6% sjúklinga sem fengu meðferð með Gavreto. Algengustu aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð með Gavreto var hætt fyrir fullt og allt voru lungnabólga (2,6%) og millivefslungnabólga (pneumonitis) (2,2%).

### Tafla yfir aukaverkanir

Þýðið sem lá til grundvallar öryggissniði lyfsins samanstóð alls af 540 sjúklingum, þ.m.t. 281 sjúklingi með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, auk sjúklinga með annars konar föst æxli (þ.m.t. krabbamein í skjaldkirtli með samruna í RET-geni og kjarnakrabbamein í skjaldkirtli (medullary thyroid cancer) með stökkbreytingu í RET-geni), sem fengu pralsetinib í upphafsskömmum sem námu 400 mg, sjá kafla 5.1. Enginn munur sem skipti máli klínískt sást á öryggissniði sjúklinga sem fengu lyfið við mismunandi ábendingum.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá hjá sjúklingum sem fengu Gavreto í ARROW-rannsókninni eru taldar upp hér fyrir neðan (tafla 3), eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðni.

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers líffæraflokks eru algengustu og alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 3. Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá öllum sjúklingum sem fengu 400 mg af Gavreto í ARROW-rannsókninni (N=540)**

Líffæraflokkur / Aukaverkanir	Tíðniflokkur	Öll stig %	Stig 3-4 %
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>			
Lungnabólga <sup>1</sup>	Mjög algengar	22,4	13,1
Þvagfærasýking		14,8	4,4
Berklar <sup>2</sup>	Sjaldgæfar	0,7	0,4
<b>Blóð og eitlar</b>			

Líffæraflokkur / Aukaverkanir	Tíðniflokkur	Öll stig %	Stig 3-4 %
Blóðleysi <sup>3</sup>	Mjög algengar	53,0	22,4
Daufkyrningafæð <sup>4</sup>		46,7	21,1
Hvítfrumnafæð <sup>5</sup>		37,0	8,9
Eitilfrumnafæð <sup>6</sup>		26,9	17,4
Blóðflagnafæð <sup>7</sup>		19,6	4,8
<b>Efnaskipti og næring</b>			
Blóðkalsíumlækkun	Mjög algengar	23,1	3,9
Blóðfosfathækkun		17,4	0,2
Blóðalbúmínlækkun		14,8	-
Blóðfosfatlækkun		13,0	6,7
Blóðnatríumlækkun		12,2	4,4
<b>Taugakerfi</b>			
Höfuðverkur <sup>8</sup>	Mjög algengar	18,0	0,6
Bragðtruflanir <sup>9</sup>		16,7	-
<b>Æðar</b>			
Háþrýstingur <sup>10</sup>	Mjög algengar	35,0	17,6
Blæðing <sup>11</sup>		20,6	3,9
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>			
Hósti <sup>12</sup>	Mjög algengar	28,1	0,6
Mæði		20,4	2,0
Millivefslungnabólga (pneumonitis) <sup>13</sup>		12,2	3,3
<b>Meltingarfæri</b>			
Hægðatregða	Mjög algengar	43,9	0,6
Niðurgangur		33,1	3,1
Ógleði		19,6	0,2
Kviðverkur <sup>14</sup>		17,8	1,5
Munnþurrkur		16,5	-
Uppköst		14,8	1,1
Munnbólga <sup>15</sup>	Algengar	6,9	1,3
<b>Lifur og gall</b>			
Hækkað gildi aspartat amínótransferasa <sup>*</sup>	Mjög algengar	49,1	6,9
Hækkað gildi alanín amínótransferasa <sup>*</sup>		37,0	4,8
Aukið magn gallrauða í blóði <sup>16</sup>		14,4	1,7
<b>Húð og undirhúð</b>			
Útbrot <sup>17</sup>	Mjög algengar	19,1	-
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>			
Verkir í stoðkerfi <sup>18</sup>	Mjög algengar	44,4	2,6
Hækkað gildi kreatín fosfókínasa í blóði		16,7	7,6
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>			
Preyta <sup>19</sup>	Mjög algengar	42,2	4,1
Bjúgur <sup>20</sup>		31,5	0,2
Hiti		27,8	1,5
<b>Hjarta</b>			
Lengt QT-bil <sup>21</sup>	Algengar	5,2	0,4
<b>Nýru og þvægfæri</b>			
Hækkað gildi kreatíníns í blóði	Mjög algengar	25,4	0,6
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>			
Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Mjög algengar	12,0	1,5

<sup>1</sup> Þ.m.t. lungnabólga, lungnabólga af völdum *pneumocystis jirovecii*, lungnabólga af völdum cytomegaloveiru, ódæmigerð lungnabólga, lungnasýking, lungnabólga af völdum baktería, lungnabólga af völdum *haemophilus*, lungnabólga af völdum influensu, lungnabólga af völdum streptókokka, lungnabólga af völdum moraxella, lungnabólga af völdum stafýlókokka, lungnabólga af völdum pseudomonas, ódæmigerð lungnabólga af völdum mýkóbaktería, lungnabólga af völdum legionella

- 2 í flestum tilvikum var tilkynnt um berkla utan lungna, svo sem berkla í eitlum, berkla í lífhimnu eða berkla í nýrum
- 3 þ.m.t. blóðleysi, lækkað blóðkornahlutfall (haematocrit), minnkaður fjöldi rauðra blóðkorna, lækkað gildi blóðrauða, vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)
- 4 þ.m.t. minnkaður fjöldi daufkyrninga, daufkyrningafæð
- 5 þ.m.t. minnkaður fjöldi hvíttra blóðfrumna, hvítfrumnafæð
- 6 þ.m.t. eitilfrumnafæð, minnkaður fjöldi eitilfrumna
- 7 þ.m.t. blóðflagnafæð, minnkaður fjöldi blóðflagna
- 8 þ.m.t. höfuðverkur, spennuhöfuðverkur
- 9 þ.m.t. bragðleysi, bragðskynstruflun
- 10 þ.m.t. háþrýstingur, hækkaður blóðþrýstingur
- 11 þ.m.t. 39 kjörhugtök úr þrengda SMQ-flokknum (Standardised MedDRA Queries) blæðingar (nema rannsóknarstofuhugtök), að frátöldum hugtökum sem tengjast gjöf ífarandi lyfs, hugtökum sem tengjast rofi, dreifð blóðstorknun, hugtökum sem tengjast blæðingum af völdum áverka og blæðingahugtökum sem tengjast meðgöngu, fæðingu eða nýburum
- 12 þ.m.t. hósti, hósti með uppgangi
- 13 þ.m.t. millivefslungnabólga (pneumonitis), millivefslungnasjúkdómur
- 14 þ.m.t. kviðverkur, verkur í efri hluta kviðarhols
- 15 þ.m.t. munnbólga, munnangur
- 16 þ.m.t. aukið magn gallrauða í blóði, blóðgallrauðahækkun, hækkað gildi samtengds gallrauða, hækkað gildi ósamtengds gallrauða í blóði
- 17 þ.m.t. útbrot, dröfnuörðuútbrot, húðbólga sem líkist þrymlabólum, hörundsroði, útbreidd útbrot, örðuútbrot, graftarþrymlaútbrot, dröfnuútbrot, roðaútbrot
- 18 þ.m.t. stoðkerfisverkur í brjósti, vöðvaverkur, liðverkur, verkur í útlimum, verkur í hálsi, verkur í stoðkerfi, bakverkur, beinverkur, verkur í hrygg, stirðleiki í stoðkerfi
- 19 þ.m.t. þröttleysi, þreyta
- 20 þ.m.t. bjúgur, þroti í andliti, þroti í útlimum, bjúgur í útlimum, andlitsbjúgur, bjúgur kringum augu, bjúgur á augnlokum, útbreiddur bjúgur, þroti, staðbundinn bjúgur
- 21 þ.m.t. lengt QT-bil á hjartarafriti, heilkenni lengds QT-bils
- \* að auki hefur verið tilkynnt um hækkuð gildi transamínasa hjá 3,7% (0,6% af stigi 3-4)

## Lýsing valinna aukaverkana

### Millivefslungnabólga (pneumonitis)/millivefslungnasjúkdómur

Millivefslungnabólga og millivefslungnasjúkdómur komu fram hjá 12,2% af 540 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð eða önnur föst æxli, sem teknir voru inn í ARROW rannsóknina og fengu Gavreto (sjá kafla 4.4). Hjá þeim sjúklingum sem fengu millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóm var miðgildi tímans þar til kvillinn kom fram 16,1 vikur.

Tilkynnt var um millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóm sem alvarlega aukaverkun hjá 5,7% sjúklinga, þ.m.t. 3. stigs tilvik (2,8%), 4. stigs tilvik (0,6%) og eitt banvænt tilvik (5. stigs) (0,2%).

Í klínískum rannsóknum var meirihluti sjúklinga sem fengu 1. eða 2. stigs millivefslungnabólgu fær um að halda meðferðinni áfram án þess að millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur kæmu upp á ný eftir að hlé var gert á meðferð og skammtar minnkaðir. Gert var hlé á skömmun hjá 8,9% sjúklinga, skammtar minnkaðir hjá 5,7% sjúklinga og meðferð hætt fyrir fullt og allt hjá 2,2% sjúklinga vegna millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu. Miðgildi tíma þar til ástandið gekk til baka var 4,3 vikur.

### Háþrýstingur

Háþrýstingur (þ.m.t. hækkun blóðþrýstings) kom fram hjá 35,0% af 540 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð eða önnur föst æxli, þ.m.t. tilvik af stigi  $\leq 2$  hjá 17,4% sjúklinganna og 3. stigs hjá 17,6% sjúklinganna. Ekki var tilkynnt um nein 4. eða 5. stigs tilvik. Hjá þeim sjúklingum sem fengu háþrýsting var miðgildi tíma þar til hann kom fram 2,1 vikur.

Tilkynnt var um háþrýsting sem alvarlega aukaverkun hjá 1,3% allra sjúklinga (öll tilvikin voru 3. stigs).

Gert var hlé á skömmtun hjá 8,0% sjúklinga, skammtar minnkaðir hjá 4,8% sjúklinga og meðferð hætt fyrir fullt og allt hjá einum sjúklingi (0,2%). Miðgildi tíma þar til ástandið gekk til baka var 4,0 vikur.

### Hækkuð gildi transamínasa

Hækkað gildi ASAT kom fram hjá 49,1% af 540 sjúklingum, þ.m.t. 3. eða 4. stigs hjá 6,9% sjúklinga. Hækkað gildi ALAT kom fram hjá 37,0% sjúklinga, þ.m.t. 3. eða 4. stigs hjá 4,8% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til hækkað gildi ASAT kom fyrst fram var 2,1 vikur og miðgildi tíma þar til hækkað gildi ALAT kom fyrst fram var 3,5 vikur.

Tilkynnt var um hækkun á gildum ASAT sem alvarlega aukaverkun hjá 0,7% sjúklinga og hækkun á gildum ALAT sem alvarlega aukaverkun hjá 0,6% sjúklinga.

Gera þurfti hlé á skömmtun vegna hækkunar á gildum ASAT hjá 5,0% sjúklinga og vegna hækkunar á gildum ALAT hjá 3,9% sjúklinga og minnka þurfti skammta hjá 2,0% og 1,5% sjúklinga, í þeirri röð. Enginn sjúklinganna þurfti að hætta meðferð fyrir fullt og allt. Miðgildi tíma þar til hækkað gildi ASAT eða ALAT gekk til baka var 6,0 vikur og 5,1 vika, í þeirri röð.

### Blæðingar

Blæðingar komu fram hjá 20,6% af 540 sjúklingum, þ.m.t. 3. stigs tilvik hjá 3,7% sjúklinga og 4. stigs tilvik og banvænt tilvik (5. stigs) hjá einum sjúklingi (0,2%) hvort.

Tilkynnt var um blæðingu sem alvarlega aukaverkun hjá 3,9% sjúklinga.

Gera þurfti hlé á skömmtun hjá 17 sjúklingum (3,1%). Minnka þurfti skammta vegna blæðinga hjá 0,4% sjúklinga og hætta skömmtun fyrir fullt og allt vegna blæðinga hjá 0,2% sjúklinga.

### Lenging QT-bils

Lenging QT-bils kom fram hjá 5,2% af 540 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð eða önnur föst æxli. Hjá 2 sjúklingum (0,4%) var tilvikið metið alvarlegt. Hjá meirihluta sjúklinga voru tilvikin ekki alvarleg – þ.e. 1. stigs hjá 21 sjúklingi (3,9%) og 2. stigs hjá 5 sjúklingum (0,9%). Tveir sjúklingar (0,4%) fengu 3. stigs tilvik lengingar QT-bils á hjartarafriti og gengu bæði tilvikin til baka. Engin tilvik lífshættulegrar eða banvænnar lengingar QT-bils komu fram. Hjá 3 sjúklingum (0,6%) höfðu tilvikin ekki enn gengið til baka þegar gagnasöfnun lauk. Nauðsynlegt var að minnka skammta hjá tveimur sjúklingum og gera hlé á skömmtun hjá öðrum tveimur sjúklingum með lengingu QT-bils á hjartarafriti. Engin tilvik lengingar QT-bils leiddu til þess að meðferð með pralsetinibi væri hætt fyrir fullt og allt.

### Sýkingar

Sýkingar voru algengar og komu fram hjá 66,1% af 540 sjúklingum yfir meðferðartíma með miðgildi 15,9 mánuðir. Algengast (>10%) var að tilkynnt væri um lungnabólgu (22,4%) og þvagfærasýkingu (14,8%). Meirihluti sýkinga var vægur (stig 1 eða 2) og gekk til baka; alvarlegar sýkingar (stig ≥3) komu fram hjá 30,4% sjúklinga (þar af banvæn tilvik hjá 4,1%).

Sýkingar sem tilkynntar voru sem alvarlegar komu fram hjá 18,5% sjúklinga. Algengustu (>2%) alvarlegar sýkingar voru lungnabólga (15,6%), þvagfærasýking (3,7%) og blóðsýking (3,7%). Meirihluta þeirra sjúklinga sem fengu blóðsýkingu var samtímis með lungnabólgu eða þvagfærasýkingu.

Gert var hlé á skömmtun vegna sýkinga hjá 12,8% sjúklinga (einkum vegna lungnabólgu [10,9%] og þvagfærasýkingar [2,6%]). Skammtar voru minnkaðir vegna sýkinga hjá 3,7% sjúklinga (einkum vegna lungnabólgu [3,5%]). Hætta þurfti meðferð fyrir fullt og allt vegna sýkinga hjá 2,6% sjúklinga (einkum vegna lungnabólgu [2,6%]).

## Aldraðir

Í ARROW-rannsókninni (N=540) voru 30,9% sjúklinga 65 ára eða eldri. Borið saman við yngri sjúklinga (<65 ára) tilkynntu fleiri sjúklingar  $\geq 65$  ára um aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt fyrir fullt og allt (29,3% borið saman við 18,8%). Af algengum aukaverkunum sem oftast var greint frá meðal aldraðra ( $\geq 65$ ) var mestur munur á háþrýstingi, borið saman við sjúklinga <65 ára. Hins vegar er einnig búist við að háþrýstingur sé algengari meðal aldraðra. Eldri sjúklingar tilkynntu um fleiri aukaverkanir sem voru 3. stigs eða alvarlegri en yngri sjúklingar (89,8% borið saman við 78,3%).

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

### Einkenni

Ekki hefur verið tilkynnt um nein tilvik ofskömmunar í klínískum rannsóknum á pralsetinibi. Stærsti skammtur af pralsetinibi sem notaður var í klínískum rannsóknum er 600 mg til inntöku einu sinni á dag. Aukaverkanir sem sáust við þann skammt voru í samræmi við öryggissnið við 400 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.8).

### Meðferð

Ekki er þekkt neitt móteitur við ofskömmun Gavreto. Ef grunur leikur á ofskömmun á að gera hlé á notkun Gavreto og hefja stuðningsmeðferð. Vegna þess að dreifingarrúmmál pralsetinibs er mikið og próteinbinding mikil er ólíklegt að unnt sé að fjarlægja pralsetinib marktæktúr líkamanum með blóðskilun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EX23.

### Verkunarháttur

Pralsetinib er öflugur próteínkínasahemill sem beinist sértækt að krabbameinsvaldandi RET-samruna (KIF5B-RET og CCDC6-RET). Í lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð er samruni í RET-geni einn helsti krabbameinsvaldurinn. *In vitro* hafði pralsetinib hamlandi áhrif á ýmsa krabbameinsvaldandi RET-samruna í meiri mæli en kínasa sem ekki var ætlunin að hafa áhrif á við þéttni sem skipti máli klínískt (t.d. 81-föld sértækni umfram VEGFR2). Pralsetinib sýndi æxlishefjandi virkni í frumurækt og dýralíkönum með æxlisígræðslu þar sem við sögu komu margvíslegar æxlisgerðir með krabbameinsvaldandi samruna í RET-geni (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

## Lyfhrif

### Raflífeðlisfræði hjartans

Lagt var mat á möguleika pralsetinibs til að lengja QT-bil á hjartarafriti hjá 34 sjúklingum með föst æxli með samruna í RET-geni sem fengu 400 mg einu sinni á dag í formlegri undirranssókn á áhrifum á hjartarafrit.

Tilkynnt var um lengingu QT-bils hjá sjúklingum sem fengu pralsetinib í ARROW-rannsókninni (sjá kafla 4.8). Því gæti verið nauðsynlegt að gera hlé á skömmtum eða breyta skömmtum hjá sjúklingum sem fá meðferð með pralsetinibi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Verkun og öryggi

Verkun Gavreto var rannsökuð hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, með samruna í RET-geni, í BLU-667-1101 rannsókninni (ARROW), fjölsetra, óslembiraðaðri, opinni, fjölhópa I./II. stigs klínískri rannsókn. Inn í rannsóknina voru teknir, í aðskildum hópum, sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð með samruna í RET-geni, sem hafði versnað meðan á meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd stóð, og sjúklingar sem hafði versnað meðan á fyrri meðferð með krabbameinslyfjum sem ekki innihéldu platínusambönd stóð, eða höfðu ekki áður fengið altæka meðferð. Rannsóknin stóð enn yfir þegar markaðsleyfi var veitt.

Allir sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð þurftu að vera með sjúkdóm sem var langt genginn staðbundið eða með meinvörpum sem var mælanlegur samkvæmt RECIST-viðmiðunum (Response Evaluable Criteria in Solid Tumours), útgáfu 1.1. (v1.1) og vera með samruna í RET-geni sem var greindur með prófi á hverju rannsóknarsetri (NGS-raðgreining (Next Generation Sequencing), FISH-litun (fluorescence in situ hybridization), aðrar aðferðir). Sjúklingar með meinvörp í miðtaugakerfi án einkenna voru teknir inn í rannsóknina, þ.m.t. sjúklingar með stöðuga eða minnkandi notkun stera innan 2 vikna fyrir inntöku í rannsóknina. Rannsóknaráætluin útilokaði sjúklinga með þekktar erfðabreytingar (primary driver alteration) aðra en samruna í RET-geni, sjúklinga með sögu um heilkenni lengingar á QT-bili eða Torsades de pointes eða fjölskyldusögu um heilkenni lengingar á QT-bili, millivefslungnabólgu (pneumonitis) með klíniskum einkennum og hvers kyns kvilla eða sögu um kvilla sem skiptu máli klínískt og gátu haft áhrif á öryggi sjúklingsins.

Aðalmælibreyta fyrir verkun voru heildarsvörunartíðni (overall response rate) samkvæmt RECIST v1.1 að mati blindaðrar og óháðrar matsnefndar (Blinded Independent Central Review, BICR). Viðbótarmælibreytur fyrir verkun voru lengd svörunar, lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun.

### Heildarþýði með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, með samruna í RET-geni

Í þýðinu sem lá til grundvallar mati á verkun voru 281 sjúklingur með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, með samruna í RET-geni, sem fengu meðferð með upphafsskammti sem nam 400 mg til inntöku einu sinni á dag, þ.m.t. 116 sem ekki höfðu fengið meðferð áður og 141 sem höfðu áður fengið meðferð með platínusamböndum. Þegar síðustu gagnasöfnun lauk (4. mars 2022) var miðgildi lengdar eftirfylgni 24,1 mánuðir.

Lýðfræðilegir eiginleikar meðal hinna 281 sjúklinga voru: 54,1% kvenkyns, 46,3% af hvítum kynstofni, 45,6% af asískum kynstofni, 3,6% af rómönskum kynstofni og var miðgildi aldurs 60,0 ár (á bilinu 26 til 87 ára), 37,4% voru  $\geq 65$  ára. Meirihluti sjúklinga var með ECOG færnistuðul 0 (29,5%) eða 1 (68,0%) við upphaf rannsóknarinnar, var með sjúkdóm með meinvörpum (98,6%), hafði aldrei reykt (62,6%) eða hafði áður reykt (33,1%) og var með kirtilkrabbamein (96,8%). 34,5% sjúklinganna voru með sögu um meinvörp í heila. Sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd (N=141) höfðu fengið að miðgildi 2 fyrri altækar meðferðir (á bilinu 1-8). Auk meðferðar með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd höfðu 40,4% fengið PD-1/PD-L1 hemla, 27,7% höfðu fengið fjölkínasahemla (MKI) og 48,9% höfðu áður

fengið geislameðferð. 15,5% sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð (N=116) höfðu áður fengið geislameðferð. Samruni í RET-geni greindist hjá 75,8% sjúklinga með NGS (36,7% vefjasýni; 15,7% plasmásýni, 23,5% óþekkt), hjá 15,3% með FISH og hjá 2,8% með öðrum aðferðum. Þau gen sem RET rann oftast saman við voru KIF5B (70,1%) og CCD6 (17,8%).

Niðurstöður varðandi verkun eru teknar saman í töflu 4. Miðgildi tíma fram að fyrstu svörun var 1,8 mánuðir fyrir heildarþýðið (á bilinu 0,9-20,5 mánuðir), sem og fyrir sjúklinga sem áður höfðu fengið meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd (á bilinu 1,3-11,4 mánuðir) og sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið meðferð (á bilinu 0,9-20,5 mánuðir).

**Tafla 4: Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, með samruna í RET-geni (ARROW) (þýði sem lá til grundvallar mati á verkun)**

Mælibreyta fyrir verkun	Alls (N=281)	Fyrri meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd (N=141)	Fyrri altæk meðferð með krabbameinslyfjum sem ekki innihéldu platínusambönd (N=24)	Ekki fengið meðferð áður (N=116)
<b>Heildarsvörunartíðni<sup>a</sup></b> (95% öryggismörk)	65,8% (60,0%; 71,4%)	59,6% (51,0%; 67,7%)	70,8% (48,9%; 87,4%)	72,4% (63,3%; 80,3%)
Alger svörun, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Hlutasvörun, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
<b>Lengd svörunar</b>	<b>N=185</b>	<b>N=84</b>	<b>N=17</b>	<b>N=84</b>
Lengd svörunar, miðgildi (95% öryggismörk) í mánuðum	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; NR)	13,4 (9,4; 23,1)
Sjúklingar með lengd svörunar ≥6 mánuðir <sup>b</sup> , %	79,5%	81,0%	94,1%	75,0%

NR= Náðist ekki

<sup>a</sup> Staðfest heildarsvörunartíðni, metin af BICR

<sup>b</sup> Reiknað út frá hlutfalli sjúklinga sem svöruðu meðferð þar sem lengd svörunar var a.m.k. 6 mánuðir eða meira

Enginn munur á verkun sem skipti máli klínískt sást milli sjúklinga eftir því hvort samruni varð við KIF5B eða CCDC6. Svörunartíðni samkvæmt BICR var: heildarsvörunartíðni = 68,5% (95% öryggismörk: 61,5; 74,9) hjá 197 sjúklingum með samruna við KIF5B og heildarsvörunartíðni = 72,0% (95% öryggismörk: 57,5; 83,8) hjá 50 sjúklingum með samruna við CCDC6.

Hjá þýðinu sem lá til grundvallar mati á verkun var heildarsvörunartíðni í miðtaugakerfi samkvæmt miðlægu mati (samkvæmt RECIST v1.1) 53,3% (95% öryggismörk 26,6; 78,7); 3 sjúklingar (20,0%) sýndu algera svörun og 5 sjúklingar (33,3%) sýndu hlutasvörun.

### Aldraðir

Af sjúklingum í ARROW-rannsókninni (N=540) voru 30,9% 65 ára eða eldri. Enginn heildarmunur sást á lyfjahlutförum, öryggi eða verkun, borið saman við yngri sjúklinga.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Gavreto hjá öllum undirhópum barna við lungnakrabbameini (af smáfrumugerð eða ekki af smáfrumugerð) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## **5.2 Lyfjahvörf**

$C_{max}$  og AUC fyrir pralsetinib hjá sjúklingum jukust óreglulega á skammtabilinu 60 mg til 600 mg einu sinni á dag (0,15 til 1,5-faldur ráðlagður skammtur); lyfjahvörf voru línuleg á skammtabilinu 200 til 400 mg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Þéttni pralsetinibs í plasma náði jafnvægi á 3 til 5 dögum.

Við ráðlagða skammta sem námu 400 mg einu sinni á dag á fastandi maga var meðalgildi  $C_{max}$  fyrir pralsetinib við jafnvægi 2.840 ng/ml og meðalgildi svæðisins undir þéttni-tíma ferlinum ( $AUC_{0-24h}$ ) við jafnvægi var 40.100 klst•ng/ml. Meðalupsöfnunarhlutfall eftir endurtekna skammta var ~2-falt.

## Frásög

Miðgildi tíma þar til hámarksþéttni var náð ( $T_{max}$ ) var á bilinu 2,0 til 4,0 klukkustundir eftir staka skammta af pralsetinibi sem námu 60 mg til 600 mg (0,15 til 1,5-faldur samþykktur ráðlagður skammtur). Heildaraðgengi pralsetinibs hefur ekki verið ákvarðað.

## Áhrif fæðu

Eftir gjöf staks 200 mg skammts af Gavreto með fituríkri máltíð (u.þ.b. 800 til 1000 hitaeiningar með 50 til 60% af hitaeiningunum úr fitu) jókst meðalgildi (90% öryggismörk)  $C_{max}$  fyrir pralsetinib um 104% (65%, 153%), meðalgildi (90% öryggismörk)  $AUC_{0-\infty}$  jókst um 122% (96%, 152%) og miðgildi  $T_{max}$  hækkaði úr 4 í 8,5 klukkustundir, borið saman við inntöku á fastandi maga.

## Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál (apparent volume of distribution) pralsetinibs við jafnvægi er 255 l. Próteinbinding pralsetinibs í plasma er 97,1%, óháð þéttni lyfsins. Hlutfall milli lyfs í blóði og plasma er 0,6 til 0,7.

## Umbrot

Pralsetinib er einkum umbrotið af CYP3A4 og UGT1A4 og í minna mæli af CYP2D6 og CYP1A2 *in vitro*.

Eftir inntöku u.þ.b. 310 mg af geislamerktu pralsetinibi í stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum greindust umbrotsefni pralsetinibs eftir oxun (M531, M453, M549b) og glúkúróníðtengingu (M709) í litlu magni eða snefilmagni (~5%).

## Brotthvarf

Meðalhelmingunartími pralsetinibs í plasma var 13,4 klukkustundir eftir stakan 400 mg skammt af pralsetinibi (ráðlagðan skammt) og 17,9 klukkustundir eftir endurtekna 400 mg skammta af pralsetinibi.

Sýnileg meðalúthreinsun pralsetinibs við jafnvægi eftir inntöku (CL/F) er 9,9 l/klst.

Eftir inntöku staks skammts af geislamerktu pralsetinibi hjá heilbrigðum einstaklingum endurheimtust 72,5% af geislamerkta skammtinum í hægðum (66% sem óbreytt lyf) en 6,1% í þvagi (4,8% sem óbreytt lyf).



### In vitro rannsóknir á hvarfefnum fyrir CYP

*In vitro* rannsóknir benda til þess að pralsetinib sé tímaháður hemill á virkni CYP3A4/5 í þéttni sem skiptir máli klínískt. Hugsanlegt er að pralsetinib geti hamlað eða örvað virkni CYP2C8, CYP2C9, og CYP3A4/5 í þéttni sem skiptir máli klínískt.

### In vitro rannsóknir á flutningspróteinum

*In vitro* rannsóknir benda til þess að pralsetinib geti hugsanlega hamlað virkni P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 og MATE2-K í þéttni sem skiptir máli klínískt. *In vitro* rannsóknir benda einnig til þess að pralsetinib geti hugsanlega verið hvarfefni fyrir P-gp í þéttni sem skiptir máli klínískt (sjá kafla 4.5).

### Sérstakir sjúklingahópar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sást enginn munur sem skiptir máli klínískt á lyfjahvörfum pralsetinibs eftir aldri (19 til 87 ára), kyni, kynþætti (hvítur, hörundsökkur eða asískur), líkamsþyngd (34,9 til 128 kg), vægri skerðingu á lifrarstarfsemi eða vægri eða miðlungi alvarlegri skerðingu á nýrnastarfsemi ( $CL_{CR}$  30 til 89 ml/mín samkvæmt Cockcroft-Gault). Því er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá ofantöldum sjúklingahópum. Áhrif alvarlega skertrar nýrnastarfsemi ( $CL_{CR}$  15 til 29 ml/mín) eða nýrnabilunar á lokastigi ( $CL_{CR} < 15$  ml/mín) á lyfjahvörf pralsetinibs eru ekki þekkt (sjá kafla 4.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Eftir inntöku staks 200 mg skammts af pralsetinibi var hágildi útsetningar fyrir pralsetinibi svipað hjá einstaklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (skilgreint samkvæmt Child-Pugh viðmiðum) og einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og var hlutfall margfeldis meðaltala (geometric mean ratio, 90% öryggismörk) 98,6% (59,7; 163) fyrir  $C_{max}$  og 112% (65,4; 193) fyrir  $AUC_{0-\infty}$ . Hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (skilgreint samkvæmt Child-Pugh viðmiðum) var  $AUC_{0-\infty}$  einnig svipað og hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (85,8% [51,1; 144]).  $C_{max}$  var lítillega lægra hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi en hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og var hlutfall margfeldis meðaltala  $C_{max}$  67,9% (35,3; 131). Óbundið  $C_{max}$  ( $C_{max,u}$ ) og  $AUC_{0-\infty}$  ( $AUC_{0-\infty,u}$ ) voru lítillega hærri hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (skilgreint samkvæmt Child-Pugh viðmiðum) borið saman við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi og var hlutfall margfeldis meðaltala 129% (70,4; 236) fyrir  $C_{max,u}$  og 163% (98,7; 268) fyrir  $AUC_{0-\infty,u}$ . Engin greinileg tengsl voru milli  $C_{max}$  eða  $AUC_{0-\infty}$  og heildarskors samkvæmt Child-Pugh viðmiðum eða undirþátta þess. Svipaðar niðurstöður fengust varðandi lyfjahvörf þegar einstaklingar með skerta lifrarstarfsemi voru flokkaðir samkvæmt NCI-ODWG viðmiðum.

Því er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Rannsóknir á eituráhrifum endurtekinnna skammta

Í rannsóknum á rottum og cynomolgus öpum, sem stóðu í allt að 13 vikur, voru helstu niðurstöður við útsetningu sem svipaði til útsetningar (AUC) við jafnvægi hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, sem tóku 400 mg einu sinni á dag, meðal annars röskun á þroska vaxtarlína hjá rottum (við 2-falda útsetningu hjá mönnum) og áhrif á blóðmynd (við 1-falda útsetningu hjá mönnum) hjá báðum tegundum. Meðal annarra óæskilegra áhrifa við meiri útsetningu voru hrömunarbreytingar í æxlunarfærum karl- og kvendýra (við 2-falda útsetningu hjá mönnum) og aukning á magni fosfórs í blóði með tilsvarendi steinefnaútfellingu mjúkra vefja hjá rottum (við  $\geq 2$ -falda útsetningu hjá mönnum), auk blæðinga í hjartavöðva hjá rottum (við 4,4-falda útsetningu hjá mönnum). Hækkaður blóðþrýstingur sást hjá rottum eftir stakan 25 mg/kg skammt (2x). Mörk þess að engar aukaverkanir finnist (No-Observed-Adverse-Effect-Level, NOAEL) fyrir

pralsetinib í 13 vikna rannsóknunum voru 10 mg/kg/dag fyrir báðar tegundir, sem svarar til að váhrifamörk séu 1-föld útsetning hjá mönnum (AUC).

Varðandi staðbundna útsetningu og eituráhrif voru engar vísbendingar um röskun á starfsemi meltingarvegar hjá hvorugri tegundinni allt að NOAEL-mörkum sem námu 10 mg/kg (0,9-föld útsetning hjá mönnum). Sáramyndun og blæðingar sáust í meltingarvegi við stærri skammta hjá öpum.

#### Eituráhrif á fóstur / vanskapandi áhrif

Í rannsókn á þroska fósturvísa og fóstura hafði gjöf pralsetinibs hjá rottum meðan á líffæramyndun stóð vanskapandi áhrif og eituráhrif á fóstur við útsetningu sem var minni en útsetning hjá mönnum (AUC) við jafnvægi eftir inntöku 400 mg skammts einu sinni á dag. Vanskapanir, þ.m.t. á innnyflum (einkum nýrum og þvagleiðara) og beinagrind (í hryggjarliðum, rifbeinum, geislungum (costal cartilage) og vanskapanir í miðju hryggjarliða (vertebral central anomalies)) sáust við u.þ.b. 0,2-falda útsetningu hjá mönnum. Fósturlát eftir hreiðrun kom fram við 0,5-falda útsetningu hjá mönnum og jókst tíðni þess í 100% við 1,5-falda útsetningu hjá mönnum.

#### Eituráhrif á æxlun

Í sérstökum rannsóknum á frjósemi og fósturþroska á fyrri stigum, sem gerðar voru hjá karlkyns rottum sem höfðu fengið meðferð og voru látnar makast við kvenkyns rottur sem höfðu fengið meðferð, hafði pralsetinib ekki áhrif á frammistöðu karlkyns eða kvenkyns dýra við mökun eða getu kvendýra til að verða þunguð. Í samræmi við niðurstöður rannsókna á eituráhrifum á þroska fóstura og fósturvísa kom þó fram fósturlát eftir hreiðrun við skammta allt niður í 5 mg/kg (u.þ.b. 0,3-föld útsetning hjá mönnum (AUC) við klíniska 400 mg skammta, samkvæmt eiturefnafræðilegum gögnum úr 13 vikna rannsókninni á eituráhrifum hjá rottum). Við skammta sem námu 20 mg/kg (u.þ.b. 2,5-3,6-föld útsetning hjá mönnum) höfðu fóstur visnað til fulls hjá 82% af kvenkyns rottum, með fósturlát eftir hreiðrun (snemmkomin fósturvisnun) hjá 92%. Í sérstakri rannsókn á frjósemi og þroska snemma á fósturskeiði, þar sem karlkyns rottur sem fengu pralsetinib mökuðust við ómeðhöndlaðar kvenkyns rottur, hafði gjöf 20 mg/kg af pralsetinibi hjá karldýrum (u.þ.b. 1,4 föld útsetning hjá mönnum (AUC) við klíniska skammta sem nema 400 mg, samkvæmt eiturefnafræðilegum gögnum sem safnað var í rannsókninni) engin áhrif á lifun fóstura í móðurkviði (meðalhlutfall fóstura í hverju goti sem tapaðist eftir hreiðrun (post-implantation loss) og meðalfjöldi og hlutfall fóstura í hverju goti sem voru lífvænleg). Auk þess sáust engin áhrif á æxlunargetu karldýra (mökun, frjósemi og þungunarhlutfall) sem tengdust pralsetinibi í þessari rannsókn.

Í 13 vikna rannsókn á eituráhrifum endurtekinna skammta sýndu karlkyns rottur smásæjar vísbendingar um pípluhrönnun/rýrnun í eistum með afleiddum frumuleifum og minnkuðu magni sáðfrumna í eistalypuholi, sem samræmdist minni meðalþyngd eistna og eistalypna og almennt litlum og mjúkum eistum. Hjá kvenrottum sást rýrnun gulbúa í eggjastokkum. Þessi áhrif sáust fyrir bæði kyn við skammta af pralsetinibi sem námu  $\geq 10$  mg/kg/dag, u.þ.b. 0,9-falda útsetningu hjá mönnum (samkvæmt AUC) við klíniska 400 mg skammta.

Í 13 vikna rannsókn á eituráhrifum endurtekinna skammta hjá öpum með skömmtum sem námu allt að 10 mg/kg/dag (u.þ.b. 1-föld útsetning hjá mönnum við 400 mg skammt einu sinni á dag) sáust engar óeðlilegar niðurstöður í æxlunarfærum.

#### Eituráhrif á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Pralsetinib hafði ekki stökkbreytandi áhrif *in vitro* í Ames-prófi, og var neikvætt bæði í frávikaprófi á litningum úr eitilfrumum manna *in vitro* og í örkJarnaprófum í beinmerg hjá rottum *in vivo*.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum pralsetinibs.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Hýprómellósi  
Örkristallaður sellulósi  
Forhleypt sterkja  
Natríumhýdrógenkarbónat  
Sítrónusýra  
Magnesíumsterat

#### Hylkisskel

Brilliant blue FCF (E133)  
Hýprómellósi  
Títantvíoxíð (E171)

#### Prentblek

Gljálakk  
Própýlen glýkól (E1520)  
Kalíum hýdroxíð  
Títantvíoxíð (E171)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Glas úr háþéttipólýetyleni (HDPE) með barnaöryggisloki (pólýprópýlen) með hitalímdu álpynnuinnsigli og poka með þurrkefni (kísilgel).

Pakkningastærðir: 60, 90 eða 120 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. nóvember 2021.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. september 2023

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU  
SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

<b>Lýsing</b>	<b>Tímamörk</b>
Til að staðfesta frekar verkun og öryggi við notkun pralsetinibs til meðferðar fullorðinna sjúklinga með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og er með samruna í RET-geni, skal markaðsleyfishafinn leggja fram niðurstöður úr rannsókninni BLU-667-2303, slembiraðaðri, opinni 3. stigs rannsókn þar sem pralsetinib er borið saman við venjubundna fyrstu meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð og er með samruna í RET-geni, með meinvörpum.	31. desember 2026

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**



## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Gavreto 100 mg hörð hylki  
pralsetinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af pralsetinibi.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki  
90 hörð hylki  
120 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Ekki má gleypa pokann með þurrkefninu sem er í glasinu

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1555/001 60 hörð hylki  
EU/1/21/1555/002 90 hörð hylki  
EU/1/21/1555/003 120 hörð hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

gavreto 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKIMÍÐI Á GLASI**

**1. HEITI LYFS**

Gavreto 100 mg hörð hylki  
pralsetinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af pralsetinibi.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki  
90 hörð hylki  
120 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Ekki má gleypa pokann með þurrkefninu sem er í glasinu

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Roche lógó

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1555/001 60 hörð hylki  
EU/1/21/1555/002 90 hörð hylki  
EU/1/21/1555/003 120 hörð hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Gavreto 100 mg hörð hylki pralsetinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Gavreto og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Gavreto
3. Hvernig nota á Gavreto
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Gavreto
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Gavreto og við hverju það er notað**

#### **Hvað er Gavreto?**

Gavreto er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið pralsetinib.

#### **Við hverju er Gavreto notað?**

Gavreto er notað til meðferðar hjá fullorðnum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, með tiltekinni umröðun í svonefndu RET-geni, sem ekki hafa áður fengið meðferð með lyfi sem inniheldur annan RET-hemil.

#### **Hvernig verkar Gavreto?**

Hjá sjúklingum með krabbamein sem stafar af breytingum á RET-geninu veldur breytingin á geninu því að líkaminn myndar óeðlilegt prótein, svonefnt RET samrunaprótein, sem getur leitt til stjórnlauss frumuvaxtar og krabbameins. Gavreto hindrar verkun RET samrunapróteina og getur hægt á vexti lungnakrabbameinsins eða stöðvað hann. Það getur einnig valdið því að krabbameinsæxli minnki.

Hafðu samband við lækninn ef spurningar vakna um hvernig Gavreto verkar eða hvers vegna þér hefur verið ávísað þessu lyfi.

## 2. Áður en byrjað er að nota Gavreto

### Ekki má nota Gavreto

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pralsetinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Gavreto er notað.

- ef þú ert með sögu um lungnavandamál eða öndunarvandamál, önnur en lungnakrabbamein.
- ef þú hefur fengið háan blóðþrýsting
- ef þú hefur fengið lifrarkvilla
- ef þú hefur fengið blæðingavandamál
- ef þú hefur fengið berkla eða verið í nánu samneyti við einhvern sem er með eða hefur fengið berkla. Læknirinn gæti framkvæmt próf til að athuga hvort þú sért með berkla

Gavreto getur valdið aukaverkunum sem nauðsynlegt er að segja læknum frá tafarlaust. Meðal þeirra eru:

- **bólga í lungum (millivefslungnabólga).** Gavreto getur valdið alvarlegum, lífshættulegum eða banvænum þrota (bólgu) í lungum meðan á meðferð stendur. Einkennin geta verið svipuð einkennum lungnakrabbameinsins. Láttu lækninn vita tafarlaust ef fram koma ný eða versnandi einkenni, þ.m.t. öndunarerfiðleikar, mæði eða hósti, með eða án slímuppgangs, eða hiti.
- **hár blóðþrýstingur (háþrýstingur).** Gavreto getur aukið tíðni háa blóðþrýstings. Læknirinn mun mæla blóðþrýsting þinn áður en meðferð er hafin, eftir 1 viku af meðferðinni og síðan eftir þörfum. Ef þú ert með háan blóðþrýsting sem ekki hefur tekist að ná góðri stjórn á með blóðþrýstingslyfjum skaltu ræða við lækninn, þar sem mikilvægt er að ganga úr skugga um að blóðþrýstingur þinn sé innan eðlilegra marka áður en meðferð með Gavreto er hafin.
- **lifrarskemmdir (hækkuð gildi transamínasa).** Læknirinn mun taka blóðsýni áður en meðferð er hafin, svo á 2 vikna fresti fyrstu 3 mánuði meðferðarinnar og síðan eftir þörfum. Það er til að ganga úr skugga um að þú sért ekki með neina lifrarkvilla meðan þú tekur Gavreto. Láttu lækninn vita tafarlaust ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna: gullitun húðar eða augnhvítu, verk hægra megin í kvið, dökkt þvag, kláða í húð, minni svengdartilfinning en venjulega, ógleði eða uppköst, þreytutilfinning, blæðingar eða mar oftast en venjulega.
- **blæðingavandamál.** Alvarlegar blæðingar geta komið fram meðan á meðferð með Gavreto stendur. Látið lækninn vita tafarlaust ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna: kastar upp blóði eða efni sem líkist kaffikorg, hóstar upp blóði eða blóðkekkjum, þvag er bleikt eða brúnt, hægðir eru rauðar eða svartar (líkjast tjöru), óvenjulegar blæðingar eða mar á húð, meiri tíðablæðingar en venjulega, óvenjuleg blæðing frá leggöngum, tíðar blóðnasir, syfja eða erfiðleikar við að vakna.
- **óeðlilegt hjartarafrit (hjartalínurit).** Gavreto getur valdið óeðlilegum breytingum á hjartarafriti. Hjartarafrit verður tekið af þér áður en meðferð þín með Gavreto er hafin og meðan á henni stendur. Segðu læknum frá ef þú finnur fyrir yfirlíðstilfinningu eða hjartsláttarónotum, þar sem það geta verið einkenni óeðlilegs hjartarafrits.

Vera þarf á varðbergi gagnvart þessu meðan Gavreto er tekið. Frekari upplýsingar eru í kafla 4 „Aukaverkanir“.

### Börn og unglingar

Notkun Gavreto hjá börnum og unglingum hefur ekki verið rannsökuð. Ekki á að gefa börnum eða unglingum yngri en 18 ára lyfið.



## Notkun annarra lyfja samhliða Gavreto

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Gavreto gæti haft áhrif á verkun annarra lyfja og önnur lyf gætu haft áhrif á verkun Gavreto.

## Láttu lækninn eða lyfjafraeðing vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja, áður en þú byrjar að taka Gavreto:

Eftirtalin lyf geta aukið þéttni Gavreto í blóði:

- tiltekin lyf til meðferðar við AIDS/HIV (t.d. ritonavír, sakvínavír, cobicistat)
- tiltekin lyf við sýkingum. Meðal þeirra eru lyf við sveppasýkingum (sveppalyf svo sem ketókónazól, itrakónazól, vorikónazól, posakónazól) og lyf við tilteknum tegundum bakteríusýkinga (sýklalyf svo sem klaritrómýcín, erýtrómýcín)
- tiltekin lyf við þunglyndi (t.d. flúvoxamín, nefazódon)
- tiltekin lyf við háum blóðþrýstingi og óreglulegum hjartslætti (t.d. verapamíl, diltíazem)

Eftirtalin lyf geta dregið úr verkun Gavreto:

- lyf við flogum eða köstum (flogaveikilyf svo sem fenýtóín eða karbamazepín)
- lyf við berklum (t.d. rifampicín, rifabútín)
- jóhannesarjurt, náttúrulyf sem notað er við þunglyndi

Gavreto getur haft áhrif á verkun annarra lyfja, þ.m.t.:

- cíklósporín
- paclitaxel
- warfarín

Ofantalin lyf eru ekki þau einu sem gætu milliverkað við Gavreto.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður en lyf eru notuð.

## Notkun Gavreto með mat eða drykk

Forðast á að drekka greipaldinsafa eða borða greipaldin eða Sevilla appelsínur meðan á meðferð með Gavreto stendur.

## Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður en lyfið er notað.

### Getnaðarvarnir hjá konum:

Konur eiga að forðast að verða þungaðar meðan þær taka þetta lyf. Konur á barneignaraldri verða að nota mjög örugga getnaðarvörn (til dæmis tvenns konar sæðishindrandi getnaðarvörn, svo sem smokk og hettu) meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 2 vikur eftir að henni lýkur. Gavreto getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna (t.d. getnaðarvarnataflna); því á ekki að líta svo á að hormónagetnaðarvarnir séu mjög öruggar. Ef óhjákvæmilegt er að nota hormónagetnaðarvörn verður að nota smokk samhliða.

### Getnaðarvarnir hjá körlum:

Karlar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn, þ.m.t. sæðishindrandi getnaðarvörn, meðan á meðferðinni stendur og í 1 viku eftir að henni lýkur.

Ræddu við lækninn um hentugustu getnaðarvarnir fyrir þig og maka þinn.

### Meðganga:

Ekki er ráðlagt að nota þetta lyf á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Konur þurfa að forðast að verða þungaðar meðan þær fá meðferð með þessu lyfi, þar sem það getur skaðað ófætt barnið. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu vegna notkunar Gavreto á meðgöngu.

Læknirinn gæti framkvæmt þungunarpróf hjá konum áður en meðferð með þessu lyfi er hafin.

### Brjóstgjöf:

Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti eða hefur það í hyggju. Ekki er vitað hvort Gavreto berst í brjóstamjólk. Konur ættu ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með þessu lyfi stendur og í a.m.k. 1 viku eftir að þær fá síðasta skammt af lyfinu. Ræðið við lækninn um hvernig er best að gefa barninu næringu á þessum tíma.

### Frjósemi:

Það er hugsanlegt að þetta lyf geti haft varanleg áhrif á getu þína til að eignast börn. Hvatt er til þess að ræða við lækni um varðveislu sáðfrumna eða eggja áður en Gavreto er notað.

### **Akstur og notkun véla**

Gavreto getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Gavreto getur valdið þreytutilfinningu. Ef það gerist ættir þú ekki að aka eða stjórna vélum fyrr en áhrifin ganga til baka. Ræddu við lækninn um hvort þér sé óhætt að aka eða stjórna vélum.

### **Gavreto inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Gavreto**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 400 mg (4 hylki) til inntöku einu sinni á dag.

Ef þú færð aukaverkanir gæti læknirinn breytt skammtinum, gert hlé á meðferðinni eða stöðvað hana fyrir fullt og allt. Ekki breyta skammtinum eða hætta að taka Gavreto nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Gavreto er til inntöku. Gleypa á hylkin heil með glasi af vatni á fastandi maga. Ekki á að borða í a.m.k. tvær klukkustundir fyrir töku Gavreto og í a.m.k. eina klukkustund eftir töku Gavreto.

Ef þú kastar upp eftir að þú tekur skammt af Gavreto átt þú ekki að taka viðbótarskammt. Taktu venjulegan skammt af Gavreto daginn eftir.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ræddu tafarlaust við lækninn ef þú hefur tekið of mörg hylki fyrir slysi. Þú gætir þurft á læknishjálp að halda.

## Ef gleymist að taka Gavreto

Ef þú gleymir að taka skammt af Gavreto skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því ef það er innan sama dags. Taktu venjulegan skammt af Gavreto daginn eftir.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### Alvarlegustu aukaverkanirnar

**Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú færð einhverjar eftirtalinna aukaverkana** (sjá einnig kafla 2):

- Ný eða versnandi einkenni öndunarerfiðleika, mæði eða hósti, með eða án slímuppgangs, eða hiti.
- Hár blóðþrýstingur.
- Gullitun húðar eða augnhvítu, verkur hægra megin í kvið, dökkt þvag, kláði í húð, minni svengdartilfinning en venjulega, ógleði eða uppköst, þreytutilfinning, blæðingar eða mar oftast en venjulega (hugsanleg merki um lifrarástandamál).
- Blæðingar með einkennum svo sem blóðugum uppköstum.

### Aðrar aukaverkanir:

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við einhverjar eftirtalinna aukaverkana:

**Mjög algengar** (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10):

- Lungnasyking
- Sýking í þvagblöðru
- Blóðpróf sem sýna fækkun rauðra blóðkorna
- Blóðpróf sem sýna fækkun tiltekinna tegunda hvítra blóðfrumna (t.d. daufkyrninga, eitilfrumna o.s.frv.)
- Lítil fjöldi blóðflagna
- Blóðpróf sem sýna aukningu eða minnkun steinefna í blóði
- Breytt bragðskyn
- Höfuðverkur
- Hækkaður blóðþrýstingur
- Blæðing
- Bólga í lungum
- Hósti
- Mæði
- Hægðatregða
- Niðurgangur
- Þurrkur í augum, munn og húð
- Kviðverkir
- Uppköst
- Gullitun húðar og augna
- Útbrot
- Bein- eða vöðvaverkir
- Þróttleysi
- Þroti (t.d. á fótum, ökkjum, andliti, augum, liðum)
- Hiti
- Blóðpróf sem sýna breytt magn efna sem mynduð eru í lifrinni (aspartat amínótransferasi, alanín amínótransferasi, alkalískur fosfatasi, gallrauði)
- Blóðpróf sem sýna aukið magn mikilvægs efnis sem er notað til að meta nýrnastarfsemi (kreatínín)
- Blóðpróf sem sýna aukið magn ensíms sem er mikilvægt fyrir vöðvastarfsemi (kreatín fosfókínasi)

**Algengar** (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10):

- Protí ásamt verkjum og sárum í munni
- Lengt QT-bil á hjartarafriti

**Sjaldgæfar** (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100):

- Berklar

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Gavreto

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við að glasið sé skemmt eða átt hafi verið við það.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Gavreto inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pralsetinib. Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af pralsetinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Í innihaldi hylkisins eru: hýprómellósi, örkristallaður sellulósi, forhleypt sterkja, natríumhýdrógenkarbónat, sítrónusýra, magnesíum sterat (sjá kafla 2 „Gavreto inniheldur natríum“).
  - Hylkisskelin inniheldur: brilliant blue FCF (E133), hýprómellósa, títantvíoxíð (E171).
  - Prentblekið inniheldur: gljálakk, própýlen glýkól (E1520), kalíum hýdroxíð, títantvíoxíð (E171).

### Lýsing á útliti Gavreto og pakkningastærðir

Gavreto 100 mg hörð hylki eru ljósblá, ógegnsæ hörð hylki með „BLU-667“ prentað á hylkisbolinn og „100 mg“ prentað á hylkislokið, með hvítu bleki.

Gavreto er fáanlegt í plastglösum með barnaöryggisloki sem innihalda 60, 90 eða 120 hörð hylki, ásamt poka með þurrkefni. Hver askja inniheldur eitt glas.

Pokinn með þurrkefninu á að vera í glasinu. Þurrkefnið er rakadrægt efni í litlum poka, sem ver hylkin gegn raka. Ekki má gleypa þurrkefnið.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 5444

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

#### **Portugal**

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

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Ísland**

Roche 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

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.