

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gavreto 100 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg pralsetinibo (*pralsetinibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Šviesiai mėlynos spalvos, matinė, 0 dydžio (22 mm ilgio ir 7 mm pločio) kietoji kapsulė, ant kurios korpuso baltu rašalu užrašyta „BLU-667“, o ant dangtelio baltu rašalu užrašyta „100 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Gavreto monoterapija skirta suaugusių pacientų, kuriems diagnozuotas RET (angl. *rearranged during transfection*) genų susiliejimui teigiamas išplitęs nesmulkiaštelinis plaučių vėžys (NSLPV) ir kuriems anksčiau nebuvo skirta RET inhibitorių, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

Gydymui pacientus, sergančius RET genų susiliejimui teigiamu išplitusiu NSLPV, būtina atrinkti naudojant įteisintą tyrimo metodą.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 400 mg pralsetinibo vieną kartą per parą, vartojant per burną nevalgius (žr. vartojimo metodą). Gydymą reikia tęsti iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Jeigu pavartojus pralsetinibo dozę pasireiškia vėmimas, pacientui negalima vartoti papildomos dozės. Gydymą reikia tęsti vartojant kitą dozę įprastu laiku.

Praleistos dozės

Jeigu praleidžiama pralsetinibo dozė, pacientas ją turi suvartoti iškart prisiminęs tą pačią dieną. Kitą dieną pralsetinibo paros dozę reikia vartoti įprastu laiku.

Dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamų reakcijų

Jeigu pasireiškia nepageidaujamų reakcijų, priklausomai nuo jų sunkumo ir klinikinių požymių galima apsvarstyti laikino gydymo nutraukimo ar dozės mažinimo galimybę.

Pacientams vaistinio preparato dozę galima mažinti po 100 mg iki mažiausios 100 mg dozės vieną kartą per parą. Jeigu pacientas negali toleruoti vieną kartą per parą per burną vartojamos 100 mg dozės, gydymą Gavreto reikia visam laikui nutraukti.

Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamų reakcijų nurodytas 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas Gavreto dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ^a	Dozės keitimas
Pneumonitas ar intersticinė plaučių liga (IPL) (žr. 4.4 skyrių)	1-ojo ar 2-ojo laipsnių	Laikinais nutraukti gydymą Gavreto, kol reakcija išnyks. Atnaujinti vaistinio preparato vartojimą skiriant mažesnę dozę. Pakartotinai pasireiškus pneumonitui ar IPL, reikia visam laikui nutraukti gydymą Gavreto.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Visam laikui nutraukti gydymą, pasireiškus pneumonitui ar IPL.
Hipertenzija	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti gydymą Gavreto, pasireiškus 3-iojo laipsnio hipertenzijai, kuri persistuoja nepaisant optimalaus antihipertenzinio gydymo. Atnaujinti vaistinio preparato vartojimą skiriant mažesnę dozę, kai hipertenzija tampa kontroliuojama.
	4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą Gavreto.
Transaminazių aktyvumo padidėjimas	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Laikinais nutraukti gydymą Gavreto bei tirti aspartato aminotransferazės (AST) ir alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumą kartą per savaitę, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo laipsnio ar pradinių reikšmių. Atnaujinti vaistinio preparato vartojimą skiriant mažesnę dozę. Pakartotinai pasireiškus 3-iojo ar didesnio laipsnio transaminazių aktyvumo padidėjimui, visam laikui nutraukti gydymą Gavreto.
Kraujavimo reiškiniai	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Laikinais nutraukti gydymą Gavreto, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo laipsnio. Atnaujinti vaistinio preparato vartojimą skiriant mažesnę dozę. Pasireiškus gyvybei pavojingam kraujavimui arba pakartotinai pasireiškus sunkiam kraujavimo reiškiniui, visam laikui nutraukti gydymą Gavreto.
QT intervalo pailgėjimas	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti gydymą Gavreto, jeigu QTc intervalas yra > 500 ms, kol QTc intervalas sumažės iki < 470 ms. Atnaujinti vaistinio preparato vartojimą skiriant tokią pat dozę, jeigu nustatyta QT intervalo pailgėjimą sukėlusiu rizikos veiksniais ir jie buvo koreguoti. Atnaujinti vaistinio preparato vartojimą skiriant mažesnę dozę, jeigu nenustatoma kitų rizikos veiksnių, sukėlusiu QT intervalo pailgėjimą.
	4-ojo laipsnio	Jeigu pacientui pasireiškia pavojų gyvybei lemiančių aritmijų, visam laikui nutraukti gydymą Gavreto.

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas^a	Dozės keitimas
Kitos kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Laikina nutraukti gydymą Gavreto, kol reakcija palengvės iki \leq 2-ojo laipsnio. Atnaujinti vaistinio preparato vartojimą skiriant mažesnę dozę. Pakartotinai pasireiškus 4-ojo laipsnio nepageidaujamai reakcijai, visam laikui nutraukti gydymą.

^a Nepageidaujamų reakcijų laipsniai nurodyti pagal Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinių bendrųjų terminologijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE*) 4.03 versija.

Dozės keitimas vartojant kartu su citochromo P-450 (CYP)3A4 ir (arba) P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais

Reikia vengti pralsetinibo vartoti kartu su bet kuriais iš toliau nurodytųjų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius):

- derinant su tiek P-gp, tiek ir stipriais CYP3A4 inhibitoriais;
- stipriais CYP3A4 inhibitoriais;
- vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais;
- P-gp inhibitoriais;
- derinant su tiek P-gp, tiek ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais.

Jeigu vartojimo kartu su anksčiau nurodytais inhibitoriais išvengti negalima, šiuo metu skiriamą pralsetinibo dozę reikia sumažinti, kaip rekomenduojama 2 lentelėje. Nutraukus kartu skiriamo inhibitoriaus vartojimą ir praėjus 3-5 jo eliminacijos pusperiodžiams, reikia atnaujinti tokios pralsetinibo dozės, kuri buvo skirta prieš šio inhibitoriaus vartojimo pradžią, vartojimą.

2 lentelė. Rekomenduojamas Gavreto dozės keitimas skiriant kartu su CYP3A4 ir (arba) P-gp inhibitoriais

Šiuo metu skiriama Gavreto dozė	Rekomenduojama Gavreto dozė	
	Derinant su tiek P-gp, tiek ir stipriais CYP3A4 inhibitoriais	<ul style="list-style-type: none"> • Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai • Vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai • P-gp inhibitoriai • Derinant su tiek P-gp, tiek ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais
400 mg per burną vieną kartą per parą	200 mg per burną vieną kartą per parą	300 mg per burną vieną kartą per parą
300 mg per burną vieną kartą per parą	200 mg per burną vieną kartą per parą	200 mg per burną vieną kartą per parą
200 mg per burną vieną kartą per parą	100 mg per burną vieną kartą per parą	100 mg per burną vieną kartą per parą

Dozės keitimas vartojant kartu su CYP3A4 induktoriais

Reikia vengti pralsetinibo vartoti kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kai pagal *Cockcroft-Gault* formulę apskaičiuotas kreatinino klirensas $[KL_{KR}]$ yra 30-89 ml/min.), vaistinio preparato dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KL_{KR} 15-29 ml/min.) arba galutinės stadijos inkstų liga ($KL_{KR} < 15$ ml/min.), pralsetinibo

poveikis neištirtas. Kadangi pralsetinibo eliminacija pro inkstus yra nereikšminga, pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkus (kai bendrojo bilirubino koncentracija yra lygi viršutinei normos ribai [VNR] ar mažesnė ir aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas viršija VNR arba bendrojo bilirubino koncentracija nuo > 1 iki 1,5 karto viršija VNR ir yra bet koks AST aktyvumas, vidutinio sunkumo (kai bendrojo bilirubino koncentracija nuo > 1,5 iki 3 kartų viršija VNR ir yra bet koks AST aktyvumas) ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (kai bendrojo bilirubino koncentracija nuo daugiau kaip 3 kartus viršija VNR ir yra bet koks AST aktyvumas), vaistinio preparato dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Pralsetinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų, sergantiems RET genų susiliejimui teigiamu išplitusiu NSLPV, neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Gavreto skirtas vartoti per burną. Kietąsias kapsules pacientai turi nuryti nepažeistas užgeriant stikline vandens, jas reikia vartoti nevalgius. Pacientams negalima valgyti bent dvi valandas iki pralsetinibo vartojimo ir bent vieną valandą po to (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pneumonitas ar IPL

Pacientams, kurie klinikinių tyrimų metu vartojo pralsetinibo, buvo nustatyta sunkių, pavojų gyvybei lėmusių arba mirtinų pneumonito ar IPL atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, kuriems buvo nustatyta klinikinių pneumonito ar IPL simptomų, nebuvo įtraukiami į klinikinius tyrimus.

Pacientams reikia nurodyti, kad pasireiškus naujiems ar pablogėjus esamiems kvėpavimo sutrikimų simptomams, jie nedelsdami kreiptųsi į sveikatos priežiūros specialistą.

Pacientus, kuriems pasireiškia ūminių ar pasunkėjusių kvėpavimo sutrikimų simptomų, galinčių rodyti pneumonitą ar IPL (pvz., dusulys, kosulys ir karščiavimas), reikia iširti ir atmesti kitas galimas jų priežastis. Jeigu nusprendžiama, kad pneumonito ar IPL pasireiškimas susijęs su pralsetinibo vartojimu, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia laikinai nutraukti, skirti mažesnę jo dozę arba vartojimą visam laikui nutraukti, atsižvelgiant į patvirtinto pneumonito ar IPL sunkumą (žr. 4.2 skyrių).

Hipertenzija

Pacientams, kurie klinikinių tyrimų metu vartojo pralsetinibo, buvo pastebėta hipertenzijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Su gydymu susijusi hipertenzija dažniausiai buvo suvaldoma paskyrus antihipertenzinių vaistinių preparatų.

Gydymo Gavreto negalima pradėti skirti pacientams, kuriems yra nekontroliuojama hipertenzija. Prieš pradėdant skirti gydymą Gavreto, esamą hipertenziją reikia tinkamai sukontroliuoti. Pradėjus gydyti po 1 savaitės rekomenduojama išmatuoti kraujospūdį, vėliau bent vieną kartą per mėnesį, o paskui kai kliniškai reikalinga. Prireikus reikia paskirti antihipertenzinių vaistinių preparatų arba jų vartojimą

atitinkamai koreguoti. Gydomo Gavreto metu pasireiškus hipertenzijai, priklausomai nuo jos sunkumo gydymą vaistiniu preparatu reikia laikinai nutraukti, skirti mažesnę jo dozę arba vartojimą visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Transaminazių aktyvumo padidėjimas

Pacientams, kurie klinikinių tyrimų metu vartojo pralsetinibo, buvo sunkių transaminazių aktyvumo padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

ALT ir AST aktyvumą reikia nustatyti prieš pradėdant skirti Gavreto, kas 2 savaites per pirmuosius 3 gydymo mėnesius, o vėliau kas mėnesį ar kai kliniškai reikalinga. Gydomo Gavreto metu pasireiškus transaminazių aktyvumo padidėjimui, priklausomai nuo jo sunkumo gydymą Gavreto reikia laikinai nutraukti, skirti mažesnę jo dozę arba vartojimą visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Kraujavimo reiškiniai

Gavreto vartojimo metu gali pasireikšti sunkių, įskaitant mirtinų, kraujavimo atvejų. Pacientams, kuriems pasireiškia gyvybei pavojingas kraujavimas arba pakartotinai pasireiškia sunkus kraujavimas, gydymą Gavreto reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

QT intervalo pailgėjimas

Klinikinių tyrimų metu Gavreto vartojusiems pacientams buvo pastebėta QT intervalo pailgėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Todėl prieš pradėdant gydymą Gavreto, pacientams nustatytas QTc intervalas turi būti ≤ 470 ms, o elektrolitų koncentracijos serume turi būti normos ribose. Prieš pradėdant gydymą Gavreto, taip pat ir gydymo metu reikia koreguoti hipokalemiją, hipomagnezemiją ir hipokalcemiją. Reikia užregistruoti elektrokardiogramą (EKG) ir nustatyti elektrolitų koncentraciją serume po pirmosios savaitės ir po pirmojo mėnesio nuo gydymo Gavreto pradžios bei reguliariai vėliau, kai kliniškai reikalinga, priklausomai nuo kitų rizikos veiksnių buvimo (pvz., kartu pasireiškiančio viduriavimo, vėmimo, pykinimo ar kartu vartojamų vaistinių preparatų).

Pralsetinibo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems anksčiau yra buvę širdies aritmijų ar QT intervalo pailgėjimo atvejų, o taip pat tiems pacientams, kurie kartu vartoja stiprių CYP3A4 inhibitorių ar vaistinių preparatų, žinomai susijusių su QT/QTc intervalo pailgėjimu.

Gali prireikti laikinai nutraukti Gavreto vartojimą, sumažinti jo dozę ar visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Tuberkuliozė

Gavreto vartojusiems pacientams buvo nustatyta tuberkuliozės, daugiausia ekstrapulmoninės, atvejų. Prieš pradėdant skirti gydymą pacientus reikia ištirti dėl aktyvios ir neaktyvios („latentinės“) tuberkuliozės, remiantis vietinėmis rekomendacijomis. Prieš pradėdant skirti gydymą Gavreto aktyvia ar latentine tuberkulioze sergantiems pacientams reikia paskirti gydymą įprastiniais antimikobakteriniais vaistiniais preparatais.

Vaistinių preparatų sąveika

Reikia vengti Gavreto skirti derinant su tiek P-gp, tiek ir stipriais CYP3A4 inhibitoriais, kartu su P-gp inhibitoriais, stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais arba derinant su tiek P-gp, tiek ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais, kadangi dėl to gali padidėti pralsetinibo koncentracija plazmoje (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Reikia vengti Gavreto skirti kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais, kadangi dėl to gali sumažėti pralsetinibo koncentracija plazmoje (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Vaisingumas ir nėštumas

Vyriškosios lyties pacientai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, įskaitant barjerinį metodą, gydymo Gavreto metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios dozės vartojimo (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingoms moterims reikia nurodyti, kad gydymo Gavreto metu saugotųsi nuo pastojimo. Gydymo pralsetinibu metu moteriškosios lyties pacientės turi naudoti labai veiksmingas nehormonines kontracepcijos priemones, kadangi vartojant pralsetinibo hormoniniai kontraceptikai gali būti neveiksmingi. Jeigu hormoninių kontraceptikų vartojimo išvengti negalima, tuomet kartu su šiuo metodu privaloma naudoti prezervatyvus. Veiksmingų kontracepcijos priemonių vartojimą būtina tęsti dar bent 2 savaites po paskutiniosios vaistinio preparato dozės vartojimo (žr. 4.6 skyrių).

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato kietojoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

CYP3A4 ir (arba) P-gp inhibitoriai

P-gp inhibitoriai: sveikiems tiriamiesiems asmenims vienkartinę 200 mg pralsetinibo dozę paskyrus kartu su vienkartinę 600 mg ciklosporino (P-gp bei silpno ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriaus) doze, pralsetinibo $AUC_{0-\infty}$ rodmuo padidėjo 81 %, o C_{max} rodmuo padidėjo 48 %, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais skiriant vien 200 mg vienkartinę pralsetinibo dozę.

Tiek P-gp, tiek ir stiprūs CYP3A4 inhibitoriai: pralsetinibo 200 mg dozę vieną kartą per parą skiriant kartu su itraconazolu (P-gp inhibitoriaus ir stipraus CYP3A4 inhibitoriaus) 200 mg doze vieną kartą per parą, pralsetinibo $AUC_{0-\infty}$ rodmuo padidėjo 251 %, o C_{max} rodmuo padidėjo 84 %, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais skiriant vien pralsetinibo.

Pralsetinibo skiriant kartu su P-gp ir (arba) stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais, gali padidėti pralsetinibo koncentracija plazmoje, o dėl to gali padidėti pralsetinibo sukeliamų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizika. Reikia vengti pralsetinibo skirti kartu su toliau išvardytais (žr. 4.4 skyrių):

- tiek P-gp, tiek ir stipriais CYP3A4 inhibitoriais (įskaitant toliau nurodytus, tačiau neapsiribojant tik šiais: ketokonazolu, itraconazolu, kobicistatu, klaritromicinu, ritonaviru ar sakvinaviru);
- stipriais CYP3A4 inhibitoriais (įskaitant toliau nurodytus, tačiau neapsiribojant tik šiais: telitromicinu, troleandomicinu, vorikonazolu, ceritinibu, idelalisibu, nefazodonu, nelfinaviru ar greipfrutų sultimis);
- vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (įskaitant toliau nurodytus, tačiau neapsiribojant tik šiais: aprepitantu, ciprofloksacinu, konivaptanu, krizotinibu, flukonazolu, fluvoksaminu, imatinibu, izavukonazolu ar tofizopamu);
- P-gp inhibitoriais (įskaitant toliau nurodytus, tačiau neapsiribojant tik šiais: ciklosporinu, karvediloliu ar chinidinu);
- tiek P-gp, tiek ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (įskaitant toliau nurodytus, tačiau neapsiribojant tik šiais: dronedaronu, diltiazemu, eritromicinu, verapamilium).

Jeigu vartojimo kartu su bet kuriuo iš anksčiau nurodytų inhibitorių išvengti negalima, šiuo metu skiriamą pralsetinibo dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

Stiprūs CYP3A4 induktoriai

Pralsetinibo skiriant kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais, gali sumažėti pralsetinibo koncentracija plazmoje, o dėl to gali sumažėti pralsetinibo veiksmingumas. Rifampino (stipraus CYP3A4 induktoriaus) vartojimo po 600 mg dozę vieną kartą per parą metu paskyrus vienkartinę 400 mg pralsetinibo dozę, pralsetinibo $AUC_{0-\infty}$ rodmuo sumažėjo 68 %, o C_{max} rodmuo sumažėjo 30 %. Dėl to, reikia vengti pralsetinibo skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (įskaitant toliau nurodytus,

tačiau neapsiribojant tik šiais: karbamazepinu, fenitoinu, rifabutin, rifampicinu ir jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatais) (žr. 4.4 skyrių).

Jautrūs CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 ir MATE2-K substratai, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas

Pralsetinibo skiriant kartu su jautriais CYP fermentų (CYP3A4, CYP2C9 ir CYP2C8) bei nešiklių (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 ir MATE2-K) substratais, gali pakisti pastarųjų ekspozicija. Reikia vengti kartu skirti šių CYP fermentų ir nešiklių substratų, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas (įskaitant toliau nurodytus, tačiau neapsiribojant tik šiais: ciklosporiną, paklitakselį ir varfariną).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / moterų ir vyrų kontracepcija

Vaisingoms moterims reikia nurodyti, kad pralsetinibas gali sukelti kenksmingą poveikį vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Prieš pradėdant skirti gydymą Gavreto, vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo testą.

Vaisingoms moterims privaloma naudoti labai veiksmingas nehormoninės kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar bent 2 savaites po paskutiniosios Gavreto dozės vartojimo (žr. 4.4 skyrių).

Vyriškosios lyties pacientai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, privalo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones, įskaitant barjerinį metodą, gydymo Gavreto metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios Gavreto dozės vartojimo.

Pacientėms reikia nurodyti, kad nedelsdamos kreiptusi į sveikatos priežiūros specialistą, jeigu Gavreto vartojimo metu jos pastotų arba įtartų, kad gali būti pastojusios.

Nėštumas

Duomenų apie pralsetinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą ir su gyvūnais atliktų tyrimų duomenis, nėštumo metu vartojamas pralsetinibas gali pakenkti vaisiui.

Gavreto negalima vartoti nėštumo metu išskyrus atvejus, kai dėl klinikinės moters būklės reikia skirti gydymą pralsetinibu.

Žindymas

Nežinoma, ar pralsetinibas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti.

Gydymo Gavreto laikotarpiu ir dar 1 savaitę po paskutiniosios vaistinio preparato dozės vartojimo žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie pralsetinibo poveikį vaisingumui nėra.

Remiantis ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenimis, skiriant pralsetinibo gali sutrikti vaisingumas (žr. 5.3 skyrių). Prieš pradėdant gydymą vyriškosios ir moteriškosios lyties pacientai turėtų pasikonsultuoti dėl veiksmingų vaisingumo išsaugojimo būdų.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gavreto gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gavreto vartojimo metu pacientams gali pasireikšti nuovargis, todėl vairuojant ar valdant mechanizmus reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (53,0 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (49,1 %), neutropenija (46,7 %), skeleto raumenų skausmas (44,4 %), vidurių užkietėjimas (43,9 %), nuovargis (42,2 %), padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (37,0 %), leukopenija (37,0 %) ir hipertenzija (35,0 %).

Dažniausiai pasireiškusios pavojingos nepageidaujamos reakcijos buvo pneumonija (15,6 %), pneumonitas (5,7 %) ir anemija (5,2 %).

Dažniausiai pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (22,4 %), neutropenija (21,1 %), hipertenzija (17,6 %), pneumonija (15,4 %) ir limfopenija (17,4 %).

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, esant didesnėms ekspozicijoms buvo nustatytas nuo ekspozicijos priklausomas ryšys bet kurių 3-iojo ar 4-ojo laipsnių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimui, o didėjant pralsetinibo ekspozicijai nepageidaujamų reakcijų atsiradavo anksčiau.

Dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų vaistinio preparato dozę prirėikė sumažinti 46,7 % Gavreto vartojusių pacientų. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių prirėikė sumažinti vaistinio preparato dozę, buvo neutropenija (15,6 %), anemija (10,6 %), limfopenija (7,2 %), pneumonitas (5,7 %), padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje (5,2 %), hipertenzija (4,8 %), leukopenija (4,6 %) ir nuovargis (4,1 %).

Dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų Gavreto vartojimą nutraukti visam laikui prirėikė 10,6 % jo vartojusių pacientų. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių prirėikė visam laikui nutraukti gydymą Gavreto, buvo pneumonija ir pneumonitas (atitinkamai 2,6 % ir 2,2 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Saugumo populiaciją sudaro iš viso 540 pacientų, įskaitant 281 pacientą, sirgusį išplitusiu NSLPV, o taip pat kitais solidiniais navikais sirgusius pacientus (įskaitant RET genų susiliejimui teigiamą skyd liaukės vėžį ir medulinį skyd liaukės vėžį su RET mutacija). Šiems pacientams buvo skirta pradinė 400 mg pralsetinibo dozė (žr. 5.1 skyrių). Nebuvo pastebėta jokių kliniškai reikšmingų saugumo savybių skirtumų, vaistinio preparato skiriant skirtingoms indikacijoms.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta ARROW klinikinio tyrimo metu Gavreto vartojusiems pacientams, išvardytos toliau (3 lentelėje) pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/10\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio pasireiškimo dažnio ir sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos visiems 400 mg Gavreto dozę vartojusiems pacientams ARROW klinikinio tyrimo metu (N = 540)

Organų sistemų klasė / Nepageidaujamos reakcijos	Dažnio kategorija	Visų laipsnių %	3-4-ojo laipsnių %
Infekcijos ir infestacijos			
Pneumonija ¹	Labai dažnas	22,4	13,1
Šlapimo takų infekcija		14,8	4,4
Tuberkuliozė ²	Nedažnas	0,7	0,4
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Anemija ³	Labai dažnas	53,0	22,4
Neutropenija ⁴		46,7	21,1
Leukopenija ⁵		37,0	8,9
Limfopenija ⁶		26,9	17,4
Trombocitopenija ⁷		19,6	4,8
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Hipokalcemija	Labai dažnas	23,1	3,9
Hiperfosfatemija		17,4	0,2
Hipoalbuminemija		14,8	-
Hipofosfatemija		13,0	6,7
Hiponatremija		12,2	4,4
Nervų sistemos sutrikimai			
Galvos skausmas ⁸	Labai dažnas	18,0	0,6
Sutrikęs skonio pojūtis ⁹		16,7	-
Kraujagyslių sutrikimai			
Hipertenzija ¹⁰	Labai dažnas	35,0	17,6
Kraujavimas ¹¹		20,6	3,9
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Kosulys ¹²	Labai dažnas	28,1	0,6
Dusulys		20,4	2,0
Pneumonitas ¹³		12,2	3,3
Virškinimo trakto sutrikimai			
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	43,9	0,6
Viduriavimas		33,1	3,1
Pykinimas		19,6	0,2
Pilvo skausmas ¹⁴		17,8	1,5
Burnos sausmė		16,5	-
Vėmimas		14,8	1,1
Stomatitas ¹⁵	Dažnas	6,9	1,3
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas*	Labai dažnas	49,1	6,9
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas*		37,0	4,8
Hiperbilirubinemija ¹⁶		14,4	1,7
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Išbėrimas ¹⁷	Labai dažnas	19,1	-
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Skeleto raumenų skausmas ¹⁸	Labai dažnas	44,4	2,6
Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje		16,7	7,6
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Nuovargis ¹⁹	Labai dažnas	42,2	4,1
Edema ²⁰		31,5	0,2
Karščiavimas		27,8	1,5

Organų sistemų klasė / Nepageidaujamos reakcijos	Dažnio kategorija	Visų laipsnių %	3-4-ojo laipsnių %
Širdies sutrikimai			
Pailgėjęs QT intervalas ²¹	Dažnas	5,2	0,4
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Padidėjęsi kreatinino koncentracija kraujyje	Labai dažnas	25,4	0,6
Tyrimai			
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Labai dažnas	12,0	1,5

¹ Įskaitant pneumoniją, *pneumocystis jirovecii* sukeltą pneumoniją, citomegalovirusinę pneumoniją, atipinę pneumoniją, plaučių infekciją, bakterinę pneumoniją, *haemophilus* sukeltą pneumoniją, gripo viruso sukeltą pneumoniją, streptokokinę pneumoniją, *moraxella* sukeltą pneumoniją, stafilokokinę pneumoniją, pseudomonų sukeltą pneumoniją, atipinę mikobakterijų sukeltą pneumoniją, legionelių sukeltą pneumoniją.

² Daugeliu atvejų buvo pranešta apie ekstrapulmoninę tuberkuliozę, pavyzdžiui, limfmazgių tuberkuliozę, pilvaplėvės tuberkuliozę ar inkstų tuberkuliozę.

³ Įskaitant anemiją, sumažėjusį hematokrito rodmenį, sumažėjusį eritrocitų skaičių, sumažėjusią hemoglobino koncentraciją, aplazinę anemiją.

⁴ Įskaitant sumažėjusį neutrofilų skaičių, neutropeniją.

⁵ Įskaitant sumažėjusį baltųjų kraujo ląstelių skaičių, leukopeniją.

⁶ Įskaitant limfopeniją, sumažėjusį limfocitų skaičių.

⁷ Įskaitant trombocitopeniją, sumažėjusį trombocitų skaičių.

⁸ Įskaitant galvos skausmą, įtampos tipo galvos skausmą.

⁹ Įskaitant ageuziją, disgeuziją.

¹⁰ Įskaitant hipertenziją, padidėjusį kraujospūdį.

¹¹ Įskaitant 39 pirmenybinius terminus iš MedDRA standartinių terminų grupės „kraujavimas“ (neapimant laboratorinių terminų), neįskaitant terminų, susijusių su invaziniu vaistinio preparato skyrimo būdu, su kraujagyslės plyšimu, diseminuota intravazaline koagulopatija ir trauminės kilmės kraujavimu bei kraujavimo terminų, susijusių su nėštumu, gimdymu ar neonataliniu laikotarpiu.

¹² Įskaitant kosulį, skreplių atkosėjimą.

¹³ Įskaitant pneumonitą, intersticinę plaučių ligą.

¹⁴ Įskaitant pilvo skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą.

¹⁵ Įskaitant stomatitą, aftinę opą.

¹⁶ Įskaitant padidėjusią bilirubino koncentraciją kraujyje, hiperbilirubinemiją, padidėjusią konjuguoto bilirubino koncentraciją, padidėjusią nekonjuguoto bilirubino koncentraciją kraujyje.

¹⁷ Įskaitant išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, akneforminį dermatitą, eritemą, generalizuotą išbėrimą, papulinį išbėrimą, pustulinį išbėrimą, makulinį išbėrimą, eriteminį išbėrimą.

¹⁸ Įskaitant krūtinės ląstos skeleto raumenų skausmą, mialgiją, artralgią, galūnių skausmą, kaklo skausmą, skeleto raumenų skausmą, nugaros skausmą, kaulų skausmą, stuburo srities skausmą, skeleto raumenų sustingimą.

¹⁹ Įskaitant asteniją, nuovargį.

²⁰ Įskaitant edemą, veido patinimą, periferinį patinimą, periferinę edemą, veido edemą, aplink akis esančių sričių edemą, akių vokų edemą, generalizuotą edemą, patinimą, lokalizuotą edemą.

²¹ Įskaitant pailgėjusį QT intervalą elektrokardiogramoje, ilgo QT intervalo sindromą.

* Be to, gauta pranešimų apie transaminazių aktyvumo padidėjimo atvejus 3,7 % pacientų (0,6 % 3-4-ojo laipsnių).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pneumonitas ar IPL

Pneumonito ir IPL atvejų pasireiškė 12,2 % pacientų (iš 540), sirgusių NSLPV ar kitais solidiniais navikais, įtrauktų į ARROW tyrimą ir vartojusių Gavreto (žr. 4.4 skyrių). Tiems pacientams, kuriems pasireiškė pneumonitas ar IPL, laiko iki jų pradžios trukmės mediana buvo 16,1 savaitės.

Sunkių nepageidaujamų pneumonito ar IPL reiškinių nustatyta 5,7 % pacientų, įskaitant 3-iojo laipsnio reiškinių (2,8 %), 4-ojo laipsnio reiškinių (0,6 %) ir vieną mirtį lėmusį (5-ojo laipsnio) reiškinį (0,2 %).

Klinikinių tyrimų metu dauguma pacientų, kuriems pasireiškė 1-ojo arba 2-ojo laipsnių pneumonitas, galėjo tęsti gydymą, o laikinai nutraukus gydymą ir vėliau sumažinus vaistinio preparato dozę pneumonitas ar IPL neatsinaujino. Dėl pasireiškusio pneumonito ar IPL laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą prirėikė 8,9 % pacientų, sumažinti dozę – 5,7 % pacientų, o visam laikui nutraukti gydymą – 2,2 % pacientų. Laiko iki reiškinio išnykimo trukmės mediana buvo 4,3 savaitės.

Hipertenzija

Hipertenzijos (įskaitant padidėjusio kraujospūdžio) atvejų pasireiškė 35,0 % pacientų (iš 540), sirgusių NSLPV ar kitais solidiniais navikais, įskaitant nustatytus ≤ 2-ojo laipsnio reiškinius 17,4 % pacientų ir 3-ojo laipsnio atvejus 17,6 % pacientų. Nebuvo nustatyta nė vieno 4-ojo laipsnio ar 5-ojo laipsnio reiškinio. Tiems pacientams, kuriems pasireiškė hipertenzija, laiko iki jos pradžios trukmės mediana buvo 2,1 savaitės.

Sunkių nepageidaujamų hipertenzijos reiškinų buvo nustatyta 1,3 % visų pacientų (visi reiškiniai buvo 3-ojo laipsnio).

Laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą prirėikė 8,0 % pacientų, sumažinti dozę – 4,8 % pacientų, o vienam pacientui (0,2 %) prirėikė visam laikui nutraukti gydymą. Laiko iki reiškinio išnykimo trukmės mediana buvo 4,0 savaitės.

Transaminazių aktyvumo padidėjimas

Padidėjęs AST aktyvumas nustatytas 49,1 % pacientų (iš 540), įskaitant 3-ojo ar 4-ojo laipsnių reiškinius 6,9 % pacientų. Padidėjęs ALT aktyvumas nustatytas 37,0 % pacientų, įskaitant 3-ojo ar 4-ojo laipsnių reiškinius 4,8 % pacientų. Laiko iki padidėjusio AST aktyvumo pradžios trukmės mediana buvo 2,1 savaitės, o laiko iki padidėjusio ALT aktyvumo pradžios trukmės mediana buvo 3,5 savaitės.

Sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su padidėjusiu AST ir ALT aktyvumu, nustatyta atitinkamai 0,7 % ir 0,6 % pacientų.

Laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą dėl pasireiškusio padidėjusio AST ar ALT aktyvumo prirėikė atitinkamai 5,0 % ir 3,9 % pacientų, o sumažinti dozę prirėikė atitinkamai 2,0 % ir 1,5 % pacientų. Nė vienam pacientui neprirėikė visam laikui nutraukti gydymo. Laiko iki padidėjusių AST ir ALT aktyvumų susinormalizavimo trukmės mediana buvo atitinkamai 6,0 savaitės ir 5,1 savaitės.

Kraujavimo reiškiniai

Kraujavimo reiškinų nustatyta 20,6 % pacientų (iš 540), įskaitant 3-ojo laipsnio reiškinius 3,7 % pacientų ir 4-ojo laipsnio ar mirtį lėmusį (5-ojo laipsnio) atvejį (kiekvienas iš jų pasireiškė vienam pacientui, t. y. 0,2 %).

Sunkių su kraujavimu susijusių nepageidaujamų reakcijų nustatyta 3,9 % pacientų.

Dėl pasireiškusio kraujavimo septyniolikai pacientų (3,1 %) prirėikė laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Sumažinti vaistinio preparato dozę ar visam laikui nutraukti gydymą prirėikė atitinkamai 0,4 % ir 0,2 % pacientų.

QT intervalo pailgėjimas

Pailgėjęs QT intervalas nustatytas 5,2 % pacientų (iš 540), sirgusių NSLPV ar kitais solidiniais navikais. 2 pacientams (0,4 %) reiškinys įvertintas kaip sunkus. Daugumai pacientų pasireiškė nesunkių reiškinų, t. y. 1-ojo laipsnio 21 pacientui (3,9 %) arba 2-ojo laipsnio 5 pacientams (0,9 %). Dviem pacientams (0,4 %) pasireiškė 3-ojo laipsnio pailgėjusio QT intervalo reiškinų, nustatytų užregistravus elektrokardiogramą, ir abiem atvejais šie reiškiniai išnyko. Nebuvo nustatyta gyvybei pavojų ar mirtį lėmusių pailgėjusio QT intervalo atvejų. Trims pacientams (0,6 %) pasireiškė reiškinų,

kurie duomenų analizės metu dar nebuvo išnykę. Elektrokardiogramoje užregistravus pailgėjusį QT intervalą, dviem pacientams prireikė sumažinti vaistinio preparato dozę ir dar dviem pacientams prireikė laikinai nutraukti jo vartojimą. Nė vienu atveju dėl pailgėjusio QT intervalo neprireikė visam laikui nutraukti gydymo pralsetinibu.

Infekcijos

Infekcijų dažnai pasireiškė 66,1 % pacientų (iš 540), kai gydymo trukmės mediana buvo 15,9 mėnesio. Dažniausiai pasireiškusios (> 10 % dažniu) infekcijos buvo pneumonija ir šlapimo takų infekcija (atitinkamai 22,4 % ir 14,8 % dažniu). Daugelis pasireiškusių infekcijų buvo nesunkios (1-ojo arba 2-ojo laipsnių) ir išnyko; sunkių infekcijų (≥ 3-iojo laipsnio) pasireiškė 30,4 % pacientų (mirtį lėmusių atvejų nustatyta 4,1 % dažniu).

Infekcijų, apie kurias pranešta kaip apie sunkius reiškinius, pasireiškė 18,5 % pacientų. Dažniausiai pasireiškusios (> 2 % dažniu) sunkios infekcijos buvo pneumonija (15,6 %), šlapimo takų infekcija (3,7 %) ir sepsis (3,7 %). Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė sepsis, kartu buvo nustatyta pneumonija arba šlapimo takų infekcija.

Dėl pasireiškusios infekcijos laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą prireikė 12,8 % pacientų (dažniausios priežastys buvo pneumonija [10,9 %] ir šlapimo takų infekcija [2,6 %]). Dėl pasireiškusių infekcijų dozę sumažinti prireikė 3,7 % pacientų (dažniausia priežastis buvo pneumonija [3,5 %]). Dėl pasireiškusių infekcijų visam laikui nutraukti gydymą prireikė 2,6 % pacientų (dažniausia priežastis buvo pneumonija [2,6 %]).

Senyviems pacientams

ARROW tyrime (N = 540) 30,9 % pacientų buvo 65 metų ir vyresni. Lyginant su jaunesniais pacientais (< 65 metų), daugiau pacientų (kuriems buvo ≥ 65 metų) pranešė apie pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas, dėl kurių prireikė visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą (29,3 %, lyginant su 18,8 %). Tarp dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių, kurių dažniau nustatyta senyviems pacientams (≥ 65 metų), hipertenzijos atvejų dažnio skirtumas buvo didžiausias, lyginant su < 65 metų pacientais. Tačiau hipertenzijos atvejų pasireiškimo ir taip dažniau tikimasi senyvų asmenų populiacijoje. Senyviems pacientams nustatyta daugiau 3-iojo ar didesnio laipsnio nepageidaujamų reakcijų, lyginant su jaunesniais pacientais (89,8 %, lyginant su 78,3 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Klinikinių pralsetinibo tyrimų metu perdozavimo atvejų nenustatyta. Didžiausia klinikinių tyrimų metu tirta pralsetinibo dozė yra 600 mg, vartojama per burną kartą per parą. Vartojant šią dozę pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos atitiko saugumo savybių pobūdį, nustatytą vartojant 400 mg dozę vieną kartą per parą (žr. 4.8 skyrių).

Gydymas

Perdozavimo atveju Gavreto priešnuodžio nežinoma. Įtarus vaistinio preparato perdozavimą, Gavreto vartojimą reikia nutraukti ir paskirti palaikomojo gydymo priemones. Atsižvelgiant į didelį pralsetinibo pasiskirstymo tūrį ir didelės jo dalies prisijungimą prie baltymų, nesitikima, jog dializės metu galėtų būti pašalintas reikšmingas pralsetinibo kiekis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EX23.

Veikimo mechanizmas

Pralsetinibas yra stiprus proteinkinazės inhibitorius, kuris selektyviai veikia onkogeninių RET genų susiliejimus (KIF5B-RET ir CCDC6-RET). NSLPV atveju RET genų susiliejimai yra vieni iš onkogeninį procesą daugiausia skatinančių veiksnių. *In vitro* pralsetinibas slopino keletą onkogeninių RET genų susiliejimų stipriau nei netaikines kinazes, kai susidarė kliniškai reikšmingos jo koncentracijos (pvz., nustatytas 81 kartą didesnis selektyvumas nei veikiant VEGFR2). Buvo nustatytas priešnavikinis pralsetinibo poveikis ląstelių kultūrose ir gyvūnams implantuotų navikų modeliuose, tiriant įvairius navikų tipus, kuriuose buvo onkogeninių RET genų susiliejimų (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Galimas QT intervalo pailgėjimas vartojant pralsetinibo buvo įvertintas 34 pacientams, kurie sirgo RET genų susiliejimui teigiamais solidiniais navikais ir kuriems buvo skirta 400 mg dozė kartą per parą, atlikus specifinį papildomą poveikio EKG tyrimą.

Pacientams, kuriems pralsetinibo buvo skiriama ARROW tyrimo metu, buvo nustatyta QT intervalo pailgėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Todėl pralsetinibo vartojantiems pacientams gali prireikti laikinai nutraukti jo vartojimą arba keisti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Gavreto veiksmingumas buvo ištirtas BLU-667-1101 (ARROW) tyrimo metu pacientams, kurie sirgo RET genų susiliejimui teigiamu išplitusiu NSLPV. Tai yra daugiacentris, ne atsitiktinių imčių, atvirasis, keleto kohortų, I/II fazės klinikinis tyrimas. Į atskiras tyrimo kohortas buvo įtraukti pacientai, kurie sirgo RET genų susiliejimui teigiamu išplitusiu NSLPV ir kuriems liga progresavo po skirtos chemoterapijos su platinos preparatais, o taip pat pacientai, kurių liga progresavo po anksčiau skirto kitokio gydymo (be platinos preparatų) arba kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks sisteminio poveikio gydymas. Registracijos metu tyrimas tebevyko.

Visiems NSLPV sirgusiems pacientams turėjo būti diagnozuota vietiškai išplitusi ar metastazinė liga su išmatuojamos ligos požymiais pagal Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluable Criteria in Solid Tumours, RECIST*) 1.1 versiją (v1.1), taip pat jiems vietinėje laboratorijoje buvo nustatytas RET genų susiliejimas (atlikus kitos kartos sekoskaitos (angl. *Next Generation Sequencing, NGS*) tyrimą, fluorescentinės *in situ* hibridizacijos (FISH) tyrimą ar kitokio metodo tyrimą). Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo besimptomų metastazių centrinėje nervų sistemoje (CNS), įskaitant tuos pacientus, kurie paskutiniąsias 2 savaites iki tyrimo pradžios vartojo stabilias ar mažėjančias steroidų dozes. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai su nustatytomis kitomis nei RET genų susiliejimas pirminėmis vėžio atsiradimą skatinančiomis mutacijomis, taip pat pacientai, kuriems anksčiau buvo nustatytas pailgėjusio QT intervalo sindromas, polimorfinė skilvelių tachikardija (*Torsades de pointes*) arba šeiminė pailgėjusio QT intervalo sindromo anamnezė, klinikinių simptomų sukėlęs pneumonitas ir bet kokia ankstesnė ar tebesitęsianti kliniškai reikšminga medicininė būklė, kuri galėtų įtakoti paciento saugumą.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis atsako dažnis (BAD) pagal RECIST v1.1 kriterijus, įvertintas Koduoto nepriklausomo centrinio vertinimo komiteto (KNCVK). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo ir atsako trukmė (AT), išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ir bendrasis išgyvenamumas (BI).

Bendroji RET genų susiliejimui teigiamu NSLPV sirgusių pacientų populiacija

Į veiksmingumo vertinimo populiaciją buvo įtraukti 281 paciento, sirgusio RET genų susiliejimui teigiamu išplitusiu NSLPV, kuriam per burną buvo paskirta pradinė pralsetinibo 400 mg dozė vieną kartą per parą, duomenys, įskaitant 116 pacientų, kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas, ir 141 pacientą, kuriam anksčiau buvo skirta chemoterapija su platinos preparatais. Paskutiniosios duomenų analizės atlikimo metu (2022 m. kovo 4 d.) stebėjimo trukmės mediana buvo 24,1 mėnesio.

281 paciento demografiniai duomenys buvo tokie: 54,1 % buvo moteriškosios lyties, 46,3 % baltaodžiai, 45,6 % azijiečiai, 3,6 % Lotynų Amerikos kilmės, amžiaus mediana buvo 60,0 metų (svyravimo ribos: nuo 26 iki 87 metų), o 37,4 % pacientų buvo ≥ 65 metų. Daugelio pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę tyrimo pradžioje buvo įvertinta 0 (29,5 %) arba 1 (68,0 %) balu, daugeliui pacientų nustatyta metastazinė liga (98,6 %), jie arba niekada nerūkė (62,6 %), arba rūkė anksčiau (33,1 %), taip pat daugeliui buvo nustatyta adenokarcinoma (96,8 %). 34,5 % pacientų anksčiau buvo nustatyta metastazių galvos smegenyse. Pacientams, kuriems anksčiau buvo skirta chemoterapija su platinos preparatais (N = 141), anksčiau skirto gydymo eilių mediana buvo 2 (svyravimo ribos: 1-8). Be chemoterapijos su platinos preparatais 40,4 % pacientų anksčiau buvo skirta PD-1/PD-L1 inhibitorių, 27,7 % pacientų anksčiau buvo skirtas gydymas multikinazių inhibitoriais (MKI), o 48,9 % pacientų anksčiau buvo skirta radioterapija. 15,5 % pacientų, kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks sisteminio poveikio gydymas (N = 116), anksčiau buvo skirta radioterapija. 75,8 % pacientų RET genų susiliejimas buvo nustatytas naudojant NGS tyrimo metodą (36,7 % naviko mėginiuose; 15,7 % plazmos mėginiuose, o 23,5 % atvejų duomenys nežinomi), 15,3 % pacientų – naudojant FISH tyrimą, 6,0 % atvejų tyrimo metodas buvo nežinomas, o 2,8 % pacientų – naudojant kitokio metodo tyrimą. Dažniausiai RET geno susiliejimas nustatytas su KIF5B (70,1 %) ir CCD6 (17,8 %) genais.

Tyrimo veiksmingumo rezultatai apibendrinti 4 lentelėje. Laiko iki pirmojo atsako pasireiškimo trukmės mediana buvo 1,8 mėnesio tiek bendrojoje populiacijoje (svyravimo ribos: 0,9-20,5 mėnesio), tiek ir pacientams, kuriems anksčiau buvo skirta chemoterapija su platinos preparatais (svyravimo ribos: 1,3-11,4 mėnesio) arba kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas (svyravimo ribos: 0,9-20,5 mėnesio).

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai RET genų susiliejimui teigiamu išplitusiu NSLPV sirgusiems pacientams (ARROW tyrimas, veiksmingumo analizės populiacija)

Veiksmingumo rodmuo	Bendroji populiacija (N = 281)	Anksčiau gydyti chemoterapija su platinos preparatais (N = 141)	Anksčiau gydyti kitokiais sisteminiais vaistiniais preparatais nei platinos preparatai (N = 24)	Anksčiau neskirtas joks gydymas (N = 116)
Bendras atsako dažnis (BAD)^a (95 % PI)	65,8 % (60,0 %; 71,4 %)	59,6 % (51,0 %; 67,7 %)	70,8 % (48,9 %; 87,4 %)	72,4 % (63,3 %; 80,3 %)
Visiškas atsakas, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Dalinis atsakas, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Atsako trukmė (AT)	N = 185	N = 84	N = 17	N = 84
AT, mediana (95 % PI) mėnesiais	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; NP)	13,4 (9,4; 23,1)
Pacientų dalis, kuriems AT ≥ 6 mėnesiai ^b , %	79,5 %	81,0 %	94,1 %	75,0 %

NP – nepasiekta.

^a Patvirtintas bendrojo atsako dažnis, įvertintas KNCVK.

^b Apskaičiuotas pagal atsaką patyrusių pacientų dalį, kuriems stebėta atsako trukmė buvo bent 6 mėnesiai ar ilgesnė.

Nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų veiksmingumo skirtumų pacientams, kuriems RET geno susiliejimas nustatytas su KIF5B ar CCDC6 genais. KNCVK nustatyti atsako dažniai buvo tokie: BAD = 68,5 % (95 % PI: 61,5; 74,9) 197 pacientams, kuriems nustatytas susiliejimas su KIF5B genu; ir BAD = 72,0 % (95 % PI: 57,5; 83,8) 50 pacientų, kuriems nustatytas susiliejimas su CCDC6 genu.

Veiksmingumo analizės populiacijoje centrinio vertinimo metu nustatytas CNS BAD rodmuo (pagal RECIST v1.1 kriterijus) buvo 53,3 % (95 % PI: 26,6; 78,7); 3 pacientams (20,0 %) pasiektas visiškas atsakas, o 5 pacientams (33,3 %) pasiektas dalinis atsakas.

Senyvų pacientų populiacija

ARROW tyrimo duomenimis (N = 540), 30,9 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni. Jiems nebuvo nustatyta esminių farmakokinetikos, saugumo ar veiksmingumo skirtumų, lyginant su jaunesnių pacientų duomenimis.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Gavreto tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis plaučių vėžio (smulkialąstelinio ir nesmulkiąstelinio plaučių vėžio) gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pralsetinibo C_{max} ir AUC rodmenys didėjo nenuosekliai, kai pacientams buvo skirtos nuo 60 mg iki 600 mg dozės vieną kartą per parą (nuo 0,15 karto iki 1,5 karto dozės skirtumas, lyginant su rekomenduojama doze); sveikiems savanoriams skiriant nuo 200 mg iki 400 mg dozės, vaistinio preparato farmakokinetika buvo tiesinio pobūdžio. Pralsetinibo koncentracija plazmoje nusistovi po 3-5 dienų.

Skiriant rekomenduojamas 400 mg dozės vieną kartą per parą nevalgius, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai pralsetinibo C_{max} buvo 2 840 ng/ml, o vidutinis nusistovėjusios pusiausvyrinės koncentracijos plotas po koncentracijos laiko kreivė ($AUC_{0-24 h}$) rodmuo buvo 40 100 h•ng/ml. Skiriant kartotines dozės vidutinis akumuliacijos santykis buvo maždaug 2 kartai.

Absorbcija

Suvartojus vienkartinę nuo 60 mg iki 600 mg pralsetinibo dozės (nuo 0,15 karto iki 1,5 karto dozės skirtumas, lyginant su rekomenduojama doze), laiko iki didžiausios koncentracijos susidarymo trukmės (T_{max}) mediana svyravo nuo 2,0 valandų iki 4,0 valandų. Absoliutusias biologinis pralsetinibo prieinamumas nebuvo nustatytas.

Maisto įtaka

Paskyrus vienkartinę 200 mg Gavreto dozę kartu su daug riebalų turinčiu maistu (maždaug 800-1 000 kalorijų, kai 50-60 % kalorijų sudarė riebalai), vidutinis pralsetinibo C_{max} rodmuo (90 % PI) padidėjo 104 % (65 %, 153 %), vidutinis $AUC_{0-\infty}$ rodmuo (90 % PI) padidėjo 122 % (96 %, 152 %), o T_{max} rodmenis mediana pailgėjo 4-8,5 valandos, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais vaistinio preparato vartojant nevalgius.

Pasiskirstymas

Vidutinis menamas pralsetinibo pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai yra 255 litrai. Pralsetinibo prisijungimo prie plazmos baltymų rodmuo yra 97,1 % ir tai nepriklauso nuo koncentracijos. Koncentracijų kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,6-0,7.

Biotransformacija

In vitro tyrimų duomenimis, pralsetinibas daugiausia metabolizuojamas veikiant CYP3A4 ir UGT1A4 bei mažesniu mastu veikiant CYP2D6 ir CYP1A2 izofermentams.

Sveikiems tiriamiesiems asmenims per burną suvartojus vienkartinę maždaug 310 mg radioaktyviuoju izotopu žymėto pralsetinibo dozę, pralsetinibo metabolitų, susidariusių vykstant oksidacijai (M531, M453, M549b) ir konjugacijai su gliukuronidais (M709), buvo aptinkama tik nedideliais kiekiais arba tik jų pėdsakai (~ 5 %).

Eliminacija

Suvartojus vienkartinę 400 mg pralsetinibo dozę (rekomenduojamą dozę), vidutinis pralsetinibo pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra 13,4 valandos, o vartojant kartotines 400 mg pralsetinibo dozės šis rodmuo yra 17,9 valandos.

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai vidutinis menamas geriamojo pralsetinibo klirensas (CL/F rodmuo) yra 9,9 l/val.

Sveikiems tiriamiesiems asmenims per burną suvartojus vienkartinę radioaktyviuoju izotopu žymėto pralsetinibo dozę, 72,5 % radioaktyvumo buvo aptinkama išmatose (66 % nepakitusios medžiagos pavidalu), o 6,1 % – šlapime (4,8 % nepakitusios medžiagos pavidalu).

In vitro tyrimai su CYP substratais

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad pralsetinibas yra nuo laiko priklausomas CYP3A4/5 inhibitorius, kai susidaro kliniškai reikšmingos jo koncentracijos. Pralsetinibas gali slopinti arba sužadinti CYP2C8, CYP2C9 ir CYP3A4/5 fermentus, kai susidaro kliniškai reikšmingos jo koncentracijos.

In vitro tyrimai su vaistinių preparatų nešikliais

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad pralsetinibas gali slopinti P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 ir MATE2-K nešiklius, kai susidaro kliniškai reikšmingos jo koncentracijos. *In vitro* atliktų tyrimų duomenys taip pat rodo, kad pralsetinibas gali būti P-gp substratas, kai susidaro kliniškai reikšmingos jo koncentracijos (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacijos FK modeliavimu, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų pralsetinibo farmakokinetikos skirtumų, vertinant pagal tiriamųjų asmenų amžių (19-87 metų), lytį, rasę (baltaodžiai, juodaodžiai ar azijiečiai), kūno svorį (34,9-128 kg), nesunkų kepenų funkcijos sutrikimą arba nesunkų ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (pagal *Cockcroft-Gault* formulę apskaičiuotas KL_{KR} 30 to 89 ml/min.). Todėl anksčiau nurodytoms ypatingoms populiacijoms dozės keisti nereikia. Sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo (KL_{KR} 15-29 ml/min.) ir galutinės stadijos inkstų ligos ($KL_{KR} < 15$ ml/min.) įtaka pralsetinibo farmakokinetikai nežinoma (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Paskyrus vienkartinę 200 mg pralsetinibo dozę per burną, nustatyta didžiausioji pralsetinibo ekspozicija buvo panaši tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (apibrėžtas pagal *Child-Pugh* kriterijus), lyginant su tiriamaisiais asmenimis su normalia kepenų funkcija, kai C_{max} geometrinių vidurkių santykis (GVS) (90 % PI) buvo 98,6 % (59,7; 163), o $AUC_{0-\infty}$ GVS buvo 112 % (65,4; 193). Tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (apibrėžtas pagal *Child-Pugh* kriterijus), $AUC_{0-\infty}$ rodmuo taip pat buvo panašus kaip ir nustatytasis asmenimis su normalia kepenų funkcija (85,8 % [51,1; 144]). Tuo tarpu C_{max} rodmuo pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, buvo nedaug mažesnis, lyginant su nustatytuoju rodmeniu asmenimis su normalia kepenų funkcija, kai C_{max} GVS buvo 67,9 % (35,3; 131). Neprisijungusiųjų tarp C_{max} ($C_{max,u}$) ir $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty,u}$) rodmenų buvo šiek tiek didesnės pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (apibrėžta pagal *Child-Pugh* kriterijus), lyginant su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali ir kurių C_{max} GVS buvo 129 % (70,4, 236) ir $AUC_{0-\infty}$, GVS 163 % (98,7, 268). Nebuvo nustatyta aiškaus tarpusavio ryšio tarp C_{max} ar AUC rodmenų ir *Child-Pugh* bendrojo balo ar *Child-Pugh* balo sudedamųjų vertinimų. Panašūs FK rezultatai buvo gauti, kai kepenų funkcijos sutrikimas asmenims buvo klasifikuojamas pagal NCI-ODWG kriterijus.

Todėl pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai

Iki 13 savaičių trukmės tyrimų su žiurkėmis ir makakų genties beždžionėmis metu nustatyta, kad tuomet, kai vaistinio preparato ekspozicija buvo panaši į žmonėms nustatytą nusistovėjusią pusiausvyrinės koccntracijos ekspoziciją (AUC), išplitusiu NSLPV sergantiems pacientams vartojant 400 mg dozę vieną kartą per parą, pagrindiniai radiniai yra šlaunikaulio epifizės displazija žiurkėms

(ekspozicijos riba 2 kartai) ir poveikis kraujodaros rodmenims abiemis rūšims (ekspozicijos riba iki 1 karto). Papildomi nepageidaujami pokyčiai nustatyti esant didesnėms ekspozicijoms ir apėmė degeneracinius patinų ir patelių reprodukcijos organų pokyčius (ekspozicijos riba 2 kartai), padidėjusią fosfatų koncentraciją kraujyje ir su tuo susijusią minkštųjų audinių mineralizaciją žiurkėms (ekspozicijos riba ≥ 2 kartų) bei kraujosruvą miokarde žiurkėms (ekspozicijos riba 4,4 karto). Žiurkėms paskyrus vienkartinę 25 mg/kg kūno svorio dozę, nustatytas padidėjęs kraujospūdis (ekspozicijos riba 2 kartai). 13 savaičių trukmės tyrimų metu nustatyta, kad pralsetinibo koncentracijos, kai nepasireiškia nepageidaujamas poveikis (angl. *The No-Observed-Adverse-Effect-Level, NOAEL*), rodmuo abiemis rūšims buvo 10 mg/kg per parą, o tai atitinka ekspozicijos (AUC) ribas iki 1 karto, lyginant su žmonėms susidaranti ekspozicija. Vertinant vietinę ekspoziciją ir toksinį poveikį, nė vienai rūšiai nebuvo nustatyta virškinimo trakto sutrikimo požymių, pasiekus NOAEL ir skiriant 10 mg/kg dozę (ekspozicijos riba 0,9 karto, lyginant su žmonėms susidaranti ekspozicija). Beždžionėms paskyrus didesnes dozes, nustatyta virškinimo trakto išopėjimo ir kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų.

Embriotoksinis ir teratogeninis poveikis

Poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimo duomenimis, žiurkėms organogenezės laikotarpiu skiriant pralsetinibo nustatytas teratogeninis ir embriotoksinis poveikis, kai ekspozicija buvo mažesnė nei žmonėms susidaranti nusistovėjusi pusiausvyrinės koncentracijos ekspozicija (AUC) vartojant 400 mg dozę kartą per parą. Nustatyta formavimosi ydų atvejų, įskaitant vidaus organų (daugiausia inkstų ir gimdos) bei skeleto (stuburo slankstelių, šonkaulių, šonkaulių kremzlių ir centrinių slankstelių) formavimosi ydas, kai ekspozicija sudarė maždaug 0,2 karto žmonėms susidaranti ekspozicijos. Embrionų žūtys po implantacijos pasireiškė, kai ekspozicija siekė 0,5 karto žmonėms susidaranti ekspozicijos, ir pasiekė 100 % dažnį, kai ekspozicija buvo 1,5 karto didesnė nei žmonėms susidaranti ekspozicija.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Specifinio poveikio vaisingumui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi tyrimo duomenimis, vaistinio preparato skiriant žiurkių patinams ir patelėms bei juos poruojant nebuvo nustatyta pralsetinibo poveikio patinų ar patelių poravimosi elgsenai ir jų gebėjimui pastoti. Tačiau šio tyrimo metu, panašiai kaip ir toksinio poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimo metu, buvo nustatyta žūčių po implantacijos atvejų, kai buvo skiriamos nedidelės 5 mg/kg dozės (siekiančios 0,3 karto žmonėms susidaranti ekspozicijos [AUC] žmonėms vartojant klinikinę 400 mg dozę; ekspozicijos reikšmės apskaičiuotos remiantis toksikokinetikos duomenimis iš 13 savaičių toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis). Paskyrus 20 mg/kg vaistinio preparato dozę (sudarantią maždaug 2,5-3,6 karto didesnę ekspoziciją nei žmonėms susidaranti ekspozicija), 82 % žiurkių patelių nustatyta visų embrionų rezorbcija, o 92 % patelių nustatytos embrionų žūtys po implantacijos (ankstyvosios rezorbcijos). Atskiro poveikio vaisingumui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi tyrimo, kurio metu pralsetinibo buvo skiriama žiurkių patinams ir jie buvo poruojami su vaistinio preparato negavusiomis patelėmis, duomenimis nebuvo nustatyta poveikio embrionų išgyvenamumui gimdoje (vidutinei embrionų žūčių po implantacijos daliai ir vidutiniams žuvusių embrionų skaičiams bei jų daliai, lyginant su gyvais embrionais), kai patinams buvo skirta 20 mg/kg pralsetinibo dozė (sudaranti maždaug 1,4 karto didesnę ekspoziciją nei žmonėms susidaranti ekspozicija, vertinant pagal AUC rodmenį, kai žmonėms skiriama klinikinė 400 mg dozė; ekspozicijos reikšmės apskaičiuotos remiantis šio tyrimo metu gautais toksikokinetikos duomenimis). Be to, šio tyrimo metu nebuvo nustatyta su pralsetinibo skyrimu susijusių poveikių patinų reprodukcinei elgsenai (poravimuisi, vislumui ir nėštumų rodikliams).

Su žiurkėmis atlikto 13 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo duomenimis, patinams nustatyti mikroskopiniai sėklidžių latakų degeneracijos ar atrofijos su antrine ląstelių degradacija bei sumažėjusio spermos kiekio sėklidės prielipo spindyje požymiai, kurie koreliuoja su nustatytais mažesniais vidutiniais sėklidžių ir jų prielipų svoriais bei makroskopiniais suminkštėjusių ir mažų sėklidžių požymiais. Žiurkių patelėms buvo nustatyta kiaušidžių geltonkūnių degeneracija. Abejų lyčių gyvūnams šie pokyčiai nustatyti skiriant ≥ 10 mg/kg per parą pralsetinibo dozes, kurios lemia

maždaug 0,9 karto žmonėms susidarančios ekspozicijos (vertinant pagal AUC rodmenį, kai vartojama klinikinė 400 mg paros dozė).

Su beždžionėmis atlikto 13 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo duomenimis, nebuvo nustatyta reprodukcijos organų pokyčių, kai buvo skiriamos iki 10 mg/kg per parą dozės (maždaug atitinkančios žmonėms susidarančią ekspoziciją vartojant 400 mg dozę vieną kartą per parą).

Genotoksinis ir kancerogeninis poveikis

Nebuvo nustatytas mutageninis pralsetinibo poveikis atlikus *in vitro* bakterijų atvirkštinių mutacijų tyrimą (*Ames*), taip pat nebuvo nustatyta genotoksinio poveikio tiek *in vitro* žmogaus limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo, tiek ir *in vivo* žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimų metu.

Kancerogeninio pralsetinibo poveikio nustatymo tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Hipromeliozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Pregelifikuotas krakmolas
Natrio-vandenilio karbonatas
Citrinų rūgštis
Magnio stearatas

Kapsulės korpusas

Briliantinis mėlynasis FCF (E133)
Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)

Spausdinimo rašalas

Šelakas
Propilenglikolis (E1520)
Kalio hidroksidas
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, folija padengta sandarumą užtikrinančia tarpine ir sausiklio paketėliu (silikagelio).

Pakuotės dydžiai: 60, 90 arba 120 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1555/001

EU/1/21/1555/002

EU/1/21/1555/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. lapkričio 18 d.

Paskutinio perregistravimo data 2023 m. rugsėjo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14a straipsnio 4 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekiant išsamiau patvirtinti pralsetinibo veiksmingumą ir saugumą gydant RET genų susiliejimui teigiamu išplitusiu NSLPV sergančius suaugusius pacientus, registruotojas turi pateikti atlikto BLU-667-2303 tyrimo, t. y. atsitiktinių imčių, atvirojo, III fazės tyrimo, lyginančio pralsetinibo poveikį su įprastiniu gydymu jų skiriant RET genų susiliejimui teigiamu, metastaziniu NSLPV sergančių pacientų pirmos eilės gydymui, rezultatus.	2026 m. gruodžio 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gavreto 100 mg kietosios kapsulės
pralsetinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg pralsetinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 kietųjų kapsulių
90 kietųjų kapsulių
120 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Buteliuke esančio sausiklio paketėlio negalima nuryti

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/21/1555/001 60 kietųjų kapsulių
EU/1/21/1555/002 90 kietųjų kapsulių
EU/1/21/1555/003 120 kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

gavreto 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gavreto 100 mg kietosios kapsulės
pralsetinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg pralsetinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 kietųjų kapsulių
90 kietųjų kapsulių
120 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Buteliuke esančio sausiklio paketėlio negalima nuryti

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Roche logotipas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1555/001 60 kietųjų kapsulių
EU/1/21/1555/002 90 kietųjų kapsulių
EU/1/21/1555/003 120 kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Gavreto 100 mg kietosios kapsulės pralsetinibas (*pralsetinibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Gavreto ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Gavreto
3. Kaip vartoti Gavreto
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Gavreto
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Gavreto ir kam jis vartojamas

Kas yra Gavreto

Gavreto yra vėžiui gydyti vartojamas vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos pralsetinibo.

Kam Gavreto vartojamas

Gavreto vartojamas suaugusių pacientų, sergančių tam tikro tipo išplitusiu plaučių vėžiu, vadinamu „nesmulkialastelinio plaučių vėžiu“ (arba NSLPV), kai nustatoma specifinių RET (angl. *rearranged during transfection*) vadinamo geno mutacijų ir kai anksčiau nebuvo skirta kito RET inhibitoriumi vadinamo vaisto, gydymui.

Kaip Gavreto veikia

Pacientų, kuriems vėžys atsirado dėl pakitusio RET geno, organizme dėl šių geno pokyčių pradedamas gaminti pakitęs baltymas, vadinamas sulietu RET baltymu. Šis baltymas gali lemti nekontroliuojamą ląstelių dauginimąsi ir vėžio atsiradimą. Gavreto blokuoja sulietų RET baltymų veikimą, todėl padeda sulėtinti ar sustabdyti plaučių vėžio augimą. Be to, vaistas gali padėti sumažinti Jūsų naviką.

Jeigu turite daugiau klausimų apie tai, kaip veikia Gavreto arba kodėl šis vaistas buvo Jums paskirtas, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Gavreto

Gavreto vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija pralsetinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Gavreto.

- jeigu Jums anksčiau buvo plaučių ar kvėpavimo sutrikimų dėl kitokių nei plaučių vėžys priežasčių;
- jeigu anksčiau Jums buvo padidėjęs kraujospūdis;
- jeigu anksčiau Jums buvo kepenų sutrikimų;
- jeigu anksčiau Jums buvo kraujavimo sutrikimų.
- jeigu kada nors anksčiau sirgote tuberkulioze arba jeigu artimai bendravote su tuberkulioze sergančiu ar sirgusiu asmeniu. Gydytojas gali atlikti tyrimus siekdamas nustatyti, ar nesergate tuberkulioze.

Gavreto vartojimas gali sukelti šalutinių reiškinių, apie kuriuos turėtumėte nedelsdami pranešti gydytojui. Šie reiškiniai yra tokie:

- **plaučių uždegimas (pneumonitas).** Gavreto vartojimas gali sukelti sunkų, pavojų gyvybei ar mirtį lemiantį plaučių patinimą (uždegimą). Jo požymiai gali būti panašūs į plaučių vėžio sukeltus požymius. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų bet kokių naujai atsiradusių ar pablogėjusių požymių, įskaitant apsunkintą kvėpavimą, dusulį arba kosulį su skrepliavimu ar be jo, arba karščiavimą;
- **padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija).** Vartojant Gavreto gali dažniau padidėti kraujospūdis. Gydytojas išmatuos Jūsų kraujospūdį prieš paskirdamas gydymą, tuomet po 1 savaitės nuo gydymo pradžios ir vėliau, kai bus reikalinga. Jeigu Jūsų kraujospūdis padidėjęs ir nėra gerai kontroliuojamas vartojant kraujospūdį mažinančių vaistų, pasitarkite su gydytoju, kadangi labai svarbu užtikrinti, kad prieš pradėdant gydymą Gavreto kraujospūdis būtų gerai kontroliuojamas;
- **kepenų pažeidimas (padidėjęs transaminazių aktyvumas).** Gydytojas Jums paskirs atlikti kraujo tyrimus prieš paskirdamas gydymą, tuomet kas 2 savaites per pirmuosius 3 gydymo mėnesius ir vėliau, kai bus reikalinga. Tyrimų rezultatų reikia norint patikrinti, ar Gavreto vartojimo metu nepasireikš kokių nors Jūsų kepenų veiklos sutrikimų. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau nurodytų požymių: odos ar akių obuolių pageltimas, dešinės pusės pilvo skausmas, patamsėjęs šlapimas, odos niežėjimas, apetito sumažėjimas, pykinimas ar vėmimas, nuovargio jausmas, lengviau nei įprastai prasidedantis kraujavimas ar susidaranti kraujosruvos;
- **kraujavimo sutrikimai.** Vartojant Gavreto gali prasidėti kraujavimas. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų bet kurių iš šių simptomų: vėmimas krauju ar vėmimas į kavos tirščius panašiu turiniu, atkosėjimas krauju ar kraujo krešuliais, rožinis ar rudas šlapimas, raudonos ar juodos (deguto spalvos) išmatos, neįprastas kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas odoje, gausesnis nei įprastai menstruacinis kraujavimas, neįprastas kraujavimas iš makšties, dažnas kraujavimas iš nosies, mieguistumas ar sunkumas išlikti budriems;
- **pakitimai elektrokardiogramoje (EKG).** Vartojant Gavreto gali pakisti EKG. Prieš Jums pradėdant vartoti Gavreto ir gydymo šiuo vaistu metu Jums bus registruojama EKG. Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškia alpuls ar širdies plakimas, kadangi tai gali būti pakitusios EKG simptomai.

Stebėkite šiuos požymius, kol vartojate Gavreto. Daugiau informacijos pateikiama 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Vaikams ir paaugliams

Gavreto poveikio tyrimų su vaikais ar paaugliais neatlikta. Šio vaisto negalima skirti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Gavreto

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Gavreto vartojimas gali įtakoti kitų vaistų poveikį, o tam tikri kiti vaistai gali įtakoti Gavreto poveikį.

Prieš pradėdami vartoti Gavreto pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu jau vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų.

Toliau nurodyti vaistai gali padidinti Gavreto koncentraciją kraujyje:

- kai kurie AIDS ar ŽIV gydyti vartojami vaistai (pvz., ritonaviras, sakvinaviras, kobicistatas);
- kai kurie infekcinėms ligos gydyti vartojami vaistai, įskaitant grybelinėms infekcijoms gydyti vartojamus vaistus (tokius priešgrybelinius vaistus kaip ketokonazolas, itraconazolas, vorikonazolas, pozakonazolas) ir tam tikroms bakterinėms infekcijoms gydyti vartojamus vaistus (tokius antibiotikus kaip klaritromicinas, eritromicinas);
- kai kurie depresijai gydyti vartojami vaistai (pvz., fluvoksaminas, nefazodonas);
- kai kurie padidėjusiam kraujospūdžiui ir nereguliariam širdies ritmui gydyti vartojami vaistai (pvz., verapamilis, diltiazemas).

Toliau nurodyti vaistai gali susilpninti Gavreto poveikį:

- vaistai, vartojami traukuliams ar priepuoliams nutraukti (tokie vaistai nuo epilepsijos kaip fenitoinas ar karbamazepinas);
- tuberkuliozei gydyti vartojami vaistai (pvz., rifampicinas, rifabutinas);
- jonažolės preparatai, depresijai gydyti vartojamas augalinis vaistas.

Gavreto vartojimas gali įtakoti kai kurių kitų vaistų poveikį, įskaitant šiuos:

- ciklosporino;
- paklitakselio;
- varfarino.

Anksčiau išvardyti vaistai gali būti nevieninteliai galintys sąveikauti su Gavreto.

Prieš pradėdami vartoti bet kokį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Gavreto vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymo Gavreto laikotarpiu turėtumėte vengti gerti greipfrutų sulčių ir valgyti greipfrutų ar aitriųjų apelsinų.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kontracepcija moterims

Šio vaisto vartojimo laikotarpiu turite saugotis nuo pastojimo. Jeigu esate pastoti galinti moteris, privalote naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones (pavyzdžiui, dvigubą barjerinę kontracepciją, t. y. prezervatyvą ir diafragmą) gydymo metu ir dar bent 2 savaites po vaistinio preparato vartojimo pabaigos. Vartojant Gavreto gali sumažėti hormoninių kontraceptikų (pavyzdžiui, geriamųjų kontraceptikų) veiksmingumas; todėl hormoniniai kontraceptikai negali būti vertinami kaip

labai veiksmingas metodas. Jeigu hormoninių kontraceptikų vartojimo išvengti negalima, kartu su jais privaloma naudoti prezervatyvus.

Kontracepcija vyrams

Vyriškosios lyties pacientai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, privalo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones, įskaitant barjerinį metodą, gydymo metu ir dar bent 1 savaitę po vaisto vartojimo pabaigos.

Pasitarkite su gydytoju apie Jums ir Jūsų partnerei tinkamas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Gydomosi šiuo vaistu laikotarpiu turite saugotis nuo pastojimo, kadangi vaistas gali būti žalingas Jūsų negimusiam kūdikiui. Gydytojas aptars su Jumis galimą Gavreto vartojimo nėštumo metu keliamą riziką.

Prieš paskirdamas gydymą šiuo vaistu, gydytojas gali nurodyti atlikti nėštumo testą.

Žindymas

Pasakykite gydytojui, jeigu žindote kūdikį arba planuojate tai daryti. Nežinoma, ar Gavreto išsiskiria į motinos pieną. Negalima žindyti gydymo laikotarpiu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios šio vaisto dozės vartojimo. Pasitarkite su gydytoju apie geriausią Jūsų kūdikio maitinimo būdą šiuo laikotarpiu.

Vaisingumas

Gali būti, kad vartojant šio vaisto gali visam laikui sutrikti Jūsų galimybė ateityje susilaukti vaikų. Turėtumėte pasitarti su gydytoju apie galimybę išsaugoti Jūsų spermą ar kiaušialąstes prieš pradėdant vartoti Gavreto.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gavreto vartojimas gali pabloginti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Gavreto galite jausti nuovargį. Jeigu taip atsitiktų, nevairuokite ir nevaldykite jokių sudėtingų mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks. Pasitarkite su gydytoju, ar Jums saugu vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Gavreto sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kietojoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Gavreto

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra 400 mg (4 kapsulės), vartojant per burną vieną kartą per parą.

Jeigu Jums pasireikštų šalutinių reiškinių, gydytojas gali pakeisti Jūsų vartojamą vaisto dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą. Nekeiskite vaisto dozės ir nenutraukite Gavreto vartojimo, nebent tai padaryti nurodė gydytojas.

Gavreto skirtas vartoti per burną. Kapsules reikia nuryti nepažeistas užgeriant stikline vandens, jas reikia vartoti nevalgius. Negalima valgyti bent dvi valandas iki Gavreto vartojimo ir bent vieną valandą po to.

Jeigu pavartojus Gavreto dozę pasireiškia vėmimas, negalima vartoti papildomos dozės. Kitą dieną vartokite kitą Gavreto dozę įprastu laiku.

Ką daryti pavartojus per didelę Gavreto dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug vaisto kapsulių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Gavreto

Jeigu praleidote Gavreto dozę, ją suvartokite iškart prisiminę tą pačią dieną. Kitą dieną vartokite kitą Gavreto dozę įprastu laiku.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausias šalutinis poveikis

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau nurodytų šalutinių reiškinų (taip pat žr. 2 skyrių):

- naujai atsiradęs ar pablogėjęs ap sunkintas kvėpavimas, dusulys arba kosulys su skrepliavimu ar be jo, arba karščiavimas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- odos ar akių obuolių pageltimas, dešinės pusės pilvo skausmas, patamsėjęs šlapimas, odos niežėjimas, apetito sumažėjimas, pykinimas ar vėmimas, nuovargio jausmas, lengviau nei įprastai prasidedantis kraujavimas ar susidarančios kraujosruvos (galimi kepenų veiklos sutrikimo požymiai);
- kraujavimas, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip atkosėjimas krauju.

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu pastebėtumėte kurį nors iš toliau nurodytų šalutinių poveikių.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Plaučių infekcija
- Šlapimo pūslės infekcija
- Kraujo tyrimo rezultatai, rodantys sumažėjusį raudonųjų kraujo ląstelių skaičių
- Kraujo tyrimo rezultatai, rodantys sumažėjusį tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (pvz., neutrofilų, limfocitų ir kitų) skaičių
- Sumažėjęs trombocitų skaičius
- Kraujo tyrimo rezultatai, rodantys padidėjusį ar sumažėjusį mineralinių medžiagų kraujyje kiekį
- Pakitęs skonio pojūtis
- Galvos skausmas
- Padidėjęs kraujospūdis
- Kraujavimas
- Plaučių uždegimas
- Kosulys
- Dusulys
- Vidurių užkietėjimas
- Viduriavimas

- Sausumas, pasireiškiantis akių gleivinėje, burnos ertmėje ar odoje
- Pilvo skausmas
- Vėmimas
- Odos ir akių pageltimas
- Išbėrimas
- kaulų ir raumenų skausmas
- Energijos stoka
- Patinimas (pvz., pėdų, čiurnų, veido, akių sričių ar sąnarių)
- Karščiavimas
- Kraujo tyrimų rezultatai, rodantys pakitusį kepenyse gaminamų medžiagų (aspartato aminotransferazės, alanino aminotransferazės, šarminės fosfatazės, bilirubino) kiekį ar aktyvumą
- Kraujo tyrimų rezultatai, rodantys padidėjusį svarbios inkstų funkciją atspindinčios medžiagos (kreatinino) kiekį
- Kraujo tyrimų rezultatai, rodantys padidėjusį raumenų funkcijai svarbaus fermento (kreatinfosfokinazės) aktyvumą

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Skausmingas patinimas ar opų susidarymas burnos ertmėje
- EKG nustatomas pailgėjęs QT intervalas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Tuberkuliozė

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Gavreto

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir išorinės dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus, kad buteliukas pažeistas ar sugadintas, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Gavreto sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pralsetinibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg pralsetinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - kapsulės turinio sudėtyje yra: hipromeliozė, mikrokristalinė celiuliozė, pregelifikuotas krakmolai, natrio-vandenilio karbonatas, citrinų rūgštis ir magnio stearatas (taip pat žr. 2 skyrių „Gavreto sudėtyje yra natrio“);
 - kapsulės korpuso sudėtyje yra: briliantinis mėlynasis FCF (E133), hipromeliozė ir titano dioksidas (E171);
 - spausdinimo rašalo sudėtyje yra: šelakas, propilenglikolis (E1520), kalio hidroksidas ir titano dioksidas (E171).

Gavreto išvaizda ir kiekis pakuotėje

Gavreto 100 mg kietosios kapsulės yra šviesiai mėlynos spalvos, matinės kietosios kapsulės, ant kurių korpuso baltu rašalu užrašyta „BLU-667“, o ant dangtelio baltu rašalu užrašyta „100 mg“.

Gavreto tiekiamas plastiko buteliukuose su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriuose yra 60, 90 arba 120 kietųjų kapsulių bei sausiklio paketėlis. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas buteliukas.

Sausiklio paketėlį laikykite buteliuke. Sausiklis yra mažame paketėlyje esanti drėgmę absorbuojanti medžiaga, kuri apsaugo kapsules nuo drėgmės. Sausiklio negalima nuryti.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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 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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>