

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Gavreto 100 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg pralzetinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Svetlomodrá, nepriehľadná tvrdá kapsula veľkosti 0 (dĺžka 22 mm x šírka 7 mm), s označením „BLU-667” na tele kapsuly a „100 mg“ na viečku kapsuly vytlačeným bielym atramentom.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Gavreto je indikovaný v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) s pozitívou fúziou génu RET (*REarranged during Transfection*), ktorí predtým neboli liečení inhibítorom RET.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Pri liečbe pokročilého NSCLC s pozitívou fúziou génu RET má byť výber pacientov založený na validovanej testovacej metóde.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 400 mg pralzetinibu jedenkrát denne na prázdny žalúdok (pozri spôsob podávania). V liečbe sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do vzniku neprijateľnej toxicity.

Ak dôjde k vracaniu po užití dávky pralzetinibu, pacient nemá užiť dodatočnú dávku, ale má užiť až ďalšiu plánovanú dávku.

#### *Vynechané dávky*

Ak dôjde k vynechaniu dávky pralzetinibu, pacient má vynechanú dávku užiť čo najskôr v ten istý deň. Na ďalší deň sa má pokračovať vo zvyčajnej schéme užívania dennej dávky pralzetinibu.

### Úpravy dávky pri nežiaducich reakciách

Na zvládnutie nežiaducich reakcií sa v závislosti od závažnosti a klinickej manifestácie môže zväziť prerušenie liečby s prípadným následným znížením dávky.

Pacientom sa môže dávka postupne znižovať o 100 mg na minimálnu dávku 100 mg jedenkrát denne. Liečba Gavretom sa má natrvalo ukončiť u pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať dávku 100 mg perorálne jedenkrát denne.

Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách sú uvedené v tabuľke 1.

**Tabuľka 1. Odporúčané úpravy dávky Gavreta pri nežiaducich reakciách**

Nežiaduca reakcia	Závažnosť <sup>a</sup>	Úprava dávky
<b>Pneumonitída/Intersticiálna choroba pľúc (<i>interstitial lung disease, ILD</i>)</b> (pozri časť 4.4)	1. alebo 2. stupeň	Prerušte liečbu Gavretom, až kým pneumonitída/ILD neodznej. Liečbu znovu začnite zníženou dávkou.  Liečbu Gavretom natrvalo ukončíte pri opakovanej pneumonitíde/ILD.
	3. alebo 4. stupeň	Pri pneumonitíde/ILD liečbu natrvalo ukončíte.
<b>Hypertenzia</b>	3. stupeň	Prerušte liečbu Gavretom pri hypertenzii 3. stupňa, ktorá pretrváva napriek optimálnej antihypertenznej liečbe. Liečbu znovu začnite zníženou dávkou, keď je hypertenzia pod kontrolou.
	4. stupeň	Liečbu Gavretom natrvalo ukončíte.
<b>Vzostupy hladín transamináz</b>	3. alebo 4. stupeň	Prerušte liečbu Gavretom a kontrolujte hladiny aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT) raz za týždeň, až kým nedôjde k úprave stavu na 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou.  Liečbu znovu začnite zníženou dávkou.  Ak sa znovu vyskytne vzostup hladín transamináz 3. alebo vyššieho stupňa, liečbu Gavretom natrvalo ukončíte.
<b>Hemoragické udalosti</b>	3. alebo 4. stupeň	Prerušte liečbu Gavretom, až kým nedôjde k úprave stavu na 1. stupeň.  Liečbu znovu začnite zníženou dávkou.  Liečbu Gavretom natrvalo ukončíte pri život ohrozujúcich alebo opakovaných závažných hemoragických udalostiach.

Nežiaduca reakcia	Závažnosť <sup>a</sup>	Úprava dávky
<b>Predĺženie QT intervalu</b>	3. stupeň	Prerušte liečbu Gavretom pri hodnotách QTc intervalu > 500 ms, až kým sa hodnota QTc intervalu nevráti na < 470 ms.  Liečbu znovu začnite rovnakou dávkou, ak sú rizikové faktory, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu, identifikované a upravené.  Liečbu znovu začnite zníženou dávkou, ak iné rizikové faktory, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu, nie sú identifikované.
	4. stupeň	Liečbu Gavretom natrvalo ukončíte, ak má pacient život ohrozujúcu arytmiu.
<b>Iné klinicky významné nežiaduce reakcie</b> (pozri časť 4.8)	3. alebo 4. stupeň	Prerušte liečbu Gavretom, až kým sa nežiaduca reakcia nezmierni na ≤ 2. stupeň. Liečbu znovu začnite zníženou dávkou.  Liečbu natrvalo ukončíte pri opakovaných nežiaducich reakciách 4. stupňa.

<sup>a</sup> Stupne závažnosti nežiaducich reakcií sú definované podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Národného onkologického inštitútu (*National Cancer Institute*), verzia 4.03

#### Úprava dávky pri použití s inhibítormi enzýmov (CYP)3A4 cytochrómu P450 a/alebo s inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp)

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu pralzetinibu s ktorýmkoľvek z nasledovných inhibítorov (pozri časť 4.4 a časť 4.5):

- lieky, ktoré sú inhibítormi P-gp a zároveň aj silnými inhibítormi CYP3A4
- silné inhibítory CYP3A4
- stredne silné inhibítory CYP3A4
- inhibítory P-gp
- lieky, ktoré sú inhibítormi P-gp a zároveň aj stredne silnými inhibítormi CYP3A4

Ak sa súbežnému podávaniu s ktorýmkoľvek z vyššie uvedených inhibítorov nedá vyhnúť, aktuálna dávka pralzetinibu sa má znížiť tak, ako je to odporúčané v tabuľke 2. Keď po vysadení súbežne podávaného inhibítora uplynú 3 až 5 eliminačných polčasov tohto inhibítora, znovu sa má začať podávať dávka pralzetinibu, ktorá bola užívaná pred používaním tohto inhibítora.

**Tabuľka 2. Odporúčané úpravy dávky Gavreta pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP3A4 a/alebo s inhibítormi P-gp**

Aktuálna dávka Gavreta	Odporúčaná dávka Gavreta	
	Lieky, ktoré sú inhibítormi P-gp a zároveň aj silnými inhibítormi CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Silné inhibítory CYP3A4;</li> <li>• Stredne silné inhibítory CYP3A4;</li> <li>• Inhibítory P-gp;</li> <li>• Lieky, ktoré sú inhibítormi P-gp a zároveň aj stredne silnými inhibítormi CYP3A4</li> </ul>
400 mg perorálne jedenkrát denne	200 mg perorálne jedenkrát denne	300 mg perorálne jedenkrát denne
300 mg perorálne jedenkrát denne	200 mg perorálne jedenkrát denne	200 mg perorálne jedenkrát denne
200 mg perorálne jedenkrát denne	100 mg perorálne jedenkrát denne	100 mg perorálne jedenkrát denne

#### Úprava dávky pri používaní s induktormi CYP3A4

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu pralzetinibu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.4 a časť 4.5).

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [ $CL_{CR}$ ] 30 až 89 ml/min odhadovaný pomocou vzorca podľa Cockcrofta a Gaulta) sa neodporúča žiadna úprava dávky. Pralzetinib nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ( $CL_{CR}$  15 až 29 ml/min) alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek ( $CL_{CR} < 15$  ml/min). Keďže eliminácia pralzetinibu obličkami je zanedbateľná, nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

Neodporúča sa žiadna úprava dávky u pacientov s miernou (hladina celkového bilirubínu  $\leq$  horná hranica referenčného rozpätia [*upper limit of normal*, ULN] a hladina aspartátaminotransferázy [AST]  $>$  ULN alebo hladina celkového bilirubínu  $>$  1- až 1,5-násobok ULN a akákoľvek hladina AST), stredne závažnou (hladina celkového bilirubínu  $>$  1,5- až 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) alebo závažnou poruchou funkcie pečene (hladina celkového bilirubínu  $>$  3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) (pozri časť 5.2).

##### *Staršie osoby*

U pacientov vo veku 65 a viac rokov sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.1).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť pralzetinibu u pediatrických pacientov mladších ako 18 rokov s pokročilým NSCLC s pozitívou fúziou génu RET neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Gavreto je určený na perorálne použitie. Pacienti majú prehltnúť tvrdé kapsuly vcelku a zapíť pohárom vody na prázdny žalúdok. Nemajú jesť aspoň dve hodiny pred užitím pralzetinibu a aspoň jednu hodinu po jeho užití (pozri časť 5.2).

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Pneumonitída/ILD

U pacientov, ktorí dostávali pralzetinib v klinických skúšaniach, boli hlásené závažné, život ohrozujúce alebo fatálne prípady pneumonitídy/ILD (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých bola prítomná klinicky symptomatická pneumonitída alebo ILD, boli z klinických skúšaní vylúčení.

Pacienti majú byť poučení, aby svojho lekára ihneď informovali o nových alebo zhoršujúcich sa respiračných príznakoch.

Pacienti, u ktorých sú prítomné akútne alebo zhoršujúce sa respiračné príznaky poukazujúce na pneumonitídu/ILD (napr. dyspnoe, kašeľ a horúčka), majú byť vyšetrení, aby sa vylúčili iné možné príčiny pneumonitídy/ILD. Ak sa usúdi, že pneumonitída/ILD súvisí s pralzetinibom, v závislosti od závažnosti potvrdenej pneumonitídy/ILD sa má liečba Gavretom prerušiť, jeho dávka sa má znížiť alebo sa má jeho podávanie natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

#### Hypertenzia

U pacientov liečených pralzetinibom v klinických skúšaniach bola pozorovaná hypertenzia (pozri časť 4.8). Hypertenzia súvisiaca s liečbou bola najčastejšie liečená antihypertenznými liekmi.

Liečba Gavretom sa nemá začať u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou. Pred začiatkom liečby Gavretom má byť už existujúca hypertenzia adekvátne kontrolovaná. Odporúča sa skontrolovať krvný tlak po 1 týždni liečby, potom aspoň raz za mesiac a následne podľa klinickej indikácie. V prípade potreby sa má začať alebo upraviť antihypertenzná liečba. V závislosti od závažnosti hypertenzie pozorovanej počas liečby Gavretom sa má liečba Gavretom prerušiť, jeho dávka sa má znížiť alebo sa má jeho podávanie natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

#### Vzostupy hladín transamináz

U pacientov, ktorí dostávali pralzetinib v klinických skúšaniach, boli hlásené závažné prípady vzostupov hladín transamináz (pozri časť 4.8).

Hladiny ALT a AST sa majú skontrolovať pred začiatkom liečby Gavretom, raz za 2 týždne počas prvých 3 mesiacov, potom raz za mesiac a následne podľa klinickej indikácie. V závislosti od závažnosti vzostupu hladín transamináz pozorovaného počas liečby Gavretom sa má liečba Gavretom prerušiť, jeho dávka sa má znížiť alebo sa má jeho podávanie natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

#### Hemoragické udalosti

Počas liečby Gavretom sa môžu vyskytnúť závažné hemoragické udalosti vrátane fatálnych. U pacientov so život ohrozujúcou alebo opakovanou závažnou hemorágiou sa má liečba Gavretom natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

## Predĺženie QT intervalu

U pacientov, ktorí dostávali Gavreto v klinických skúšaníach, bolo pozorované predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.8). Preto majú mať pacienti pred začiatkom liečby Gavretom hodnotu QTc intervalu  $\leq 470$  ms a hladiny elektrolytov v sére v referenčnom rozpätí. Hypokaliémiu, hypomagneziémiu a hypokalciémiu je potrebné upraviť tak pred začiatkom liečby Gavretom, ako aj počas nej. Elektrokardiografické (EKG) vyšetrenie sa má vykonať a hladiny elektrolytov v sére sa majú skontrolovať na konci prvého týždňa a na konci prvého mesiaca liečby Gavretom, potom pravidelne podľa klinickej indikácie, a to v závislosti aj od prítomnosti iných rizikových faktorov (napr. pridružená hnačka, vracanie, nauzea, súbežne užívané lieky).

Pralzetinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov so srdcovými arytmiami alebo s predĺžením QT intervalu v zdravotnej anamnéze, ako aj u pacientov liečených silnými inhibítormi CYP3A4 alebo liekmi, o ktorých je známe, že sa spájajú s predĺžením QT/QTc intervalu.

Môže byť potrebné prerušenie liečby Gavretom, úprava jeho dávky alebo ukončenie jeho podávania (pozri časť 4.2).

## Tuberkulóza

U pacientov užívajúcich Gavreto bola hlásená tuberkulóza, väčšinou extrapulmonálna. Pred začatím liečby sa majú pacienti vyšetriť na prítomnosť aktívnej a neaktívnej („latentnej“) tuberkulózy podľa miestnych odporúčaní. U pacientov s aktívnou alebo latentnou tuberkulózou sa má pred začatím liečby Gavretom zahájiť štandardná antimykobakteriálna liečba.

## Liekové interakcie

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu Gavreta s liekmi, ktoré sú inhibítormi P-gp a zároveň aj silnými inhibítormi CYP3A4, s inhibítormi P-gp, so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 alebo s liekmi, ktoré sú inhibítormi P-gp a zároveň aj stredne silnými inhibítormi CYP3A4, pretože môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu pralzetinibu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu Gavreta so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4, pretože môžu znížiť plazmatickú koncentráciu pralzetinibu (pozri časť 4.2 a časť 4.5).

## Fertilita a gravidita

Pacienti mužského pohlavia, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, musia používať účinnú antikoncepciu vrátane bariérovej metódy počas liečby Gavretom a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke (pozri časť 4.6).

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby sa vyhli otehotneniu počas liečby Gavretom. U pacientok je počas liečby pralzetinibom potrebná vysoko účinná nehormonálna metóda antikoncepcie, pretože pralzetinib môže spôsobiť neúčinnosť hormonálnej antikoncepcie. Ak sa hormonálnej metóde antikoncepcie nedá vyhnúť, musí sa používať kondóm v kombinácii s hormonálnou metódou. V používaní účinnej antikoncepcie sa musí pokračovať aspoň 2 týždne po poslednej dávke (pozri časť 4.6).

## Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tvrdej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### *Inhibítory CYP3A4 a/alebo inhibítory P-gp*

Inhibítory P-gp: Súbežné podanie jednorazovej 200 mg dávky pralzetinibu s jednorazovou 600 mg dávkou cyklosporínu (inhibítor P-gp a silný až stredne silný inhibítor CYP3A4) u zdravých osôb zvýšilo  $AUC_{0-\infty}$  pralzetinibu o 81 % a jeho  $C_{max}$  o 48 %, v porovnaní s podaním 200 mg dávky samotného pralzetinibu.

Lieky, ktoré sú inhibítormi P-gp a zároveň aj silnými inhibítormi CYP3A4: Súbežné podávanie pralzetinibu v dávke 200 mg jedenkrát denne s itraconazolom v dávke 200 mg jedenkrát denne (inhibítor P-gp a silný inhibítor CYP3A4) zvýšilo  $AUC_{0-\infty}$  pralzetinibu o 251 % a jeho  $C_{max}$  o 84 %, v porovnaní s podávaním samotného pralzetinibu.

Súbežné podávanie pralzetinibu s inhibítormi P-gp a/alebo so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4, môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu pralzetinibu, čo môže zvýšiť riziko vzniku nežiaducich reakcií na pralzetinib. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu pralzetinibu s nasledovnými inhibítormi (pozri časť 4.4):

- lieky, ktoré sú inhibítormi P-gp a zároveň aj silnými inhibítormi CYP3A4 (ktoré zahŕňajú, nie však výlučne, ketokonazol, itraconazol, kobicistat, klaritromycín, ritonavir alebo sakvinavir)
- silné inhibítory CYP3A4 (ktoré zahŕňajú, nie však výlučne, telitromycín, troleandomycín, vorikonazol, ceritinib, idelalizib, nefazodón, nelfinavir alebo grapefruitový džús)
- stredne silné inhibítory CYP3A4 (ktoré zahŕňajú, nie však výlučne, aprepitant, ciprofloxacín, konivaptan, krizotinib, flukonazol, fluvoxamín, imatinib, isavukonazol alebo tofizopam)
- inhibítory P-gp (ktoré zahŕňajú, nie však výlučne, cyklosporín, karvedilol alebo chinidín)
- lieky, ktoré sú inhibítormi P-gp a zároveň aj stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (ktoré zahŕňajú, nie však výlučne, dronedarón, diltiazem, erytromycín, verapamil)

Ak sa súbežnému podávaniu s ktorýmkoľvek z vyššie uvedených inhibítorov nedá vyhnúť, aktuálna dávka pralzetinibu sa má znížiť (pozri časť 4.2).

### *Silné induktory CYP3A4*

Súbežné podávanie pralzetinibu so silnými induktormi CYP3A4 môže znížiť plazmatickú koncentráciu pralzetinibu, čo môže znížiť účinnosť pralzetinibu. Súbežné podanie pralzetinibu v jednorazovej 400 mg dávke s rifampínom v dávke 600 mg jedenkrát denne (silný induktor CYP3A4) znížilo  $AUC_{0-\infty}$  pralzetinibu o 68 % a  $C_{max}$  o 30 %. Z toho dôvodu je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu pralzetinibu so silnými induktormi CYP3A4 (ktoré zahŕňajú, nie však výlučne, karbamazepín, fenytoín, rifabutin, rifampicín a ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) (pozri časť 4.4).

### *Citlivé substráty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 a MATE2-K s úzkym terapeutickým indexom*

Súbežné podávanie pralzetinibu môže zmeniť expozíciu citlivých substrátov enzýmov CYP (CYP3A4, CYP2C9 a CYP2C8) a transportérov (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 a MATE2-K). Je potrebné vyhnúť sa podávaniu liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov CYP a transportérov s úzkym terapeutickým indexom (ktoré zahŕňajú, nie však výlučne, cyklosporín, paklitaxel a warfarín).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien a mužov

Ženy vo fertilnom veku majú byť informované, že pralzetinib môže spôsobiť poškodenie plodu (pozri časť 5.3).

U žien vo fertilnom veku je pred začiatkom liečby Gavretom potrebné overiť, či nie sú tehotné.



Ženy vo fertilnom veku musia používať vysoko účinnú nehormonálnu antikoncepciu počas liečby a aspoň 2 týždne po poslednej dávke Gavreta (pozri časť 4.4).

Muži, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, musia používať účinnú antikoncepciu vrátane bariérovej metódy počas liečby Gavretom a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke Gavreta.

Pacientky majú byť poučené, aby ihneď kontaktovali svojho lekára, ak počas liečby Gavretom otehotnejú alebo ak majú podozrenie, že sú tehotné.

### Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití pralzetinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Na základe jeho mechanizmu účinku a nálezov u zvierat môže pralzetinib spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene.

Gavreto sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu pralzetinibom.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa pralzetinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené.

Ženy nemajú dojčiť počas liečby Gavretom a počas 1 týždňa po poslednej dávke.

### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o vplyve pralzetinibu na fertilitu.

Na základe nálezov z predklinických štúdií bezpečnosti existuje možnosť zníženia fertility počas liečby pralzetinibom (pozri časť 5.3). Muži a ženy sa pred začiatkom liečby majú poradiť ohľadom efektívnych spôsobov zachovania fertility.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Gavreto má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebná obozretnosť, pretože u pacientov sa počas liečby Gavretom môže vyskytnúť únava (pozri časť 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie boli anémia (53,0 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (49,1 %), neutropénia (46,7 %), muskuloskeletálna bolesť (44,4 %), zápcha (43,9 %), únava (42,2 %), zvýšená hladina alanínaminotransferázy (37,0 %), leukopénia (37,0 %) a hypertenzia (35,0 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie boli pneumónia (15,6 %), pneumonitída (5,7 %) a anémia (5,2 %).

Najčastejšie ťažké nežiaduce reakcie boli anémia (22,4 %), neutropénia (21,1 %), hypertenzia (17,6 %), pneumónia (15,4 %) a lymfopénia (17,4 %).

Na základe údajov z klinických skúšaní bol vzťah medzi expozíciou a odpoveďou z hľadiska akejkoľvek nežiaducej reakcie 3. alebo 4. stupňa závažnosti pozorovaný pri vyšších expozíciách,

pričom pri zvyšujúcej sa expozícii pralzetinibu bol pozorovaný kratší čas do nástupu nežiaducich reakcií.

K zníženiam dávky z dôvodu nežiaducich reakcií došlo u 46,7 % pacientov liečených Gavretom. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k zníženiam dávky boli neutropénia (15,6 %), anémia (10,6 %), lymfopénia (7,2 %), pneumonitída (5,7 %), zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi (5,2 %), hypertenzia (4,8 %), leukopénia (4,6 %) a únava (4,1 %).

K trvalému ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducich reakcií došlo u 10,6 % pacientov liečených Gavretom. Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré viedli k trvalému ukončeniu liečby Gavretom, boli pneumónia a pneumonitída (2,6 % a 2,2 % v uvedenom poradí).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Populácia pre analýzu bezpečnosti zahŕňa celkovo 540 pacientov vrátane 281 pacientov s pokročilým NSCLC, ako aj pacientov s inými solídnymi nádormi (vrátane karcinómu štítnej žľazy s pozitívou fúziou génu RET a medulárneho karcinómu štítnej žľazy s mutáciami génu RET), ktorí dostávali pralzetinib v začiatkovej dávke 400 mg, pozri časť 5.1. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnostnom profile naprieč indikáciami.

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí boli liečení Gavretom v klinickom skúšaní ARROW, sú uvedené nižšie (tabuľka 3) podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie.

Frekvencie sú definované pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej frekvencie a závažnosti.

**Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie hlásené u všetkých pacientov liečených 400 mg dávkou Gavreta v klinickom skúšaní ARROW (N = 540)**

Trieda orgánových systémov / Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie	Všetky stupne závažnosti %	3. - 4. stupeň závažnosti %
<b>Infekcie a nákazy</b>			
Pneumónia <sup>1</sup>	Veľmi časté	22,4	13,1
Infekcia močových ciest		14,8	4,4
Tuberkulóza <sup>2</sup>	Menej časté	0,7	0,4
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			
Anémia <sup>3</sup>		53,0	22,4
Neutropénia <sup>4</sup>	Veľmi časté	46,7	21,1
Leukopénia <sup>5</sup>		37,0	8,9
Lymfopénia <sup>6</sup>		26,9	17,4
Trombocytopenia <sup>7</sup>		19,6	4,8
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			
Hypokalcémia		23,1	3,9
Hyperfosfatémia		17,4	0,2
Hypoalbuminémia	Veľmi časté	14,8	-
Hypofosfatémia		13,0	6,7
Hyponatriémia		12,2	4,4
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Bolesť hlavy <sup>8</sup>	Veľmi časté	18,0	0,6
Porucha vnímania chuti <sup>9</sup>		16,7	-

Trieda orgánových systémov / Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie	Všetky stupne závažnosti %	3. - 4. stupeň závažnosti %
<b>Poruchy ciev</b>			
Hypertenzia <sup>10</sup>	Veľmi časté	35,0	17,6
Hemorágia <sup>11</sup>		20,6	3,9
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			
Kašeľ <sup>12</sup>	Veľmi časté	28,1	0,6
Dyspnoe		20,4	2,0
Pneumonitída <sup>13</sup>		12,2	3,3
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>			
Zápcha	Veľmi časté	43,9	0,6
Hnačka		33,1	3,1
Nauzea		19,6	0,2
Bolesť brucha <sup>14</sup>		17,8	1,5
Sucho v ústach		16,5	-
Vracanie		14,8	1,1
Stomatitída <sup>15</sup>	Časté	6,9	1,3
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy*	Veľmi časté	49,1	6,9
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy*		37,0	4,8
Hyperbilirubinémia <sup>16</sup>		14,4	1,7
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			
Vyrážka <sup>17</sup>	Veľmi časté	19,1	-
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			
Muskuloskeletálna bolesť <sup>18</sup>	Veľmi časté	44,4	2,6
Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi		16,7	7,6
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>			
Únava <sup>19</sup>	Veľmi časté	42,2	4,1
Edém <sup>20</sup>		31,5	0,2
Pyrexia		27,8	1,5
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			
Predĺženie QT intervalu <sup>21</sup>	Časté	5,2	0,4
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Veľmi časté	25,4	0,6
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>			
Zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi	Veľmi časté	12,0	1,5

<sup>1</sup> zahŕňa pneumóniu, pneumóniu zapríčinenú *Pneumocystis jirovecii*, cytomegalovírusovú pneumóniu, atypickú pneumóniu, infekciu pľúc, bakteriálnu pneumóniu, pneumóniu zapríčinenú baktériami rodu *Haemophilus*, chrípkovú pneumóniu, pneumóniu zapríčinenú streptokokom, pneumóniu zapríčinenú baktériami rodu *Moraxella*, pneumóniu zapríčinenú stafylokokom, pneumóniu zapríčinenú baktériami rodu *Pseudomonas*, atypickú mykobakteriálnu pneumóniu, pneumóniu zapríčinenú baktériami rodu *Legionella* (legionársku chorobu)

<sup>2</sup> vo väčšine prípadov hlásená extrapulmonálna tuberkulóza, ako je tuberkulóza lymfatických uzlín, peritoneálna tuberkulóza alebo renálna tuberkulóza

<sup>3</sup> zahŕňa anémiu, znížený hematokrit, znížený počet červených krviniek, zníženú hladinu hemoglobínu, aplastickú anémiu

<sup>4</sup> zahŕňa znížený počet neutrofilov, neutropéniu

<sup>5</sup> zahŕňa znížený počet bielych krviniek, leukopéniu

<sup>6</sup> zahŕňa lymfopéniu, znížený počet lymfocytov

<sup>7</sup> zahŕňa trombocytopéniu, znížený počet krvných doštičiek

<sup>8</sup> zahŕňa bolesť hlavy, tenznú bolesť hlavy

<sup>9</sup> zahŕňa ageúziu, dysgeúziu

<sup>10</sup> zahŕňa hypertenziu, zvýšený krvný tlak

<sup>11</sup> zahŕňa 39 uprednostnených výrazov zo štandardizovaného úzkeho vyhľadávania v databáze MedDRA (*Standardised MedDRA Queries, SMQ (narrow)*) pre Krvácanie (okrem laboratórných výrazov), s vylúčením výrazov týkajúcich sa invazívneho podávania liekov, výrazov týkajúcich sa ruptúry,

Trieda orgánových systémov / Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie	Všetky stupne závažnosti %	3. - 4. stupeň závažnosti %
---	-------------------------	----------------------------------	-----------------------------------

- diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie, výrazov týkajúcich sa krvácania zapríčineného poranením a výrazov pre krvácanie týkajúcich sa gravidity, pôrodu alebo neonatálneho obdobia
- <sup>12</sup> zahŕňa kašeľ, produktívny kašeľ
- <sup>13</sup> zahŕňa pneumonitídu, intersticiálnu chorobu pľúc
- <sup>14</sup> zahŕňa bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha
- <sup>15</sup> zahŕňa stomatitídu, aftózne vredy
- <sup>16</sup> zahŕňa zvýšenú hladinu bilirubínu v krvi, hyperbilirubinémiu, zvýšenú hladinu konjugovaného bilirubínu, zvýšenú hladinu nekonjugovaného bilirubínu v krvi
- <sup>17</sup> zahŕňa vyrážku, makulárno-papulóznu vyrážku, akneiformnú dermatitídu, erytém, generalizovanú vyrážku, papulóznu vyrážku, pustulóznu vyrážku, makulárnu vyrážku, erytematóznu vyrážku
- <sup>18</sup> zahŕňa muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku, myalgiu, artralgiu, bolesť v končatine, bolesť šije, muskuloskeletálnu bolesť, bolesť chrbta, bolesť kostí, bolesť chrbtice, muskuloskeletálnu stuhnutosť
- <sup>19</sup> zahŕňa asténiu, únavu
- <sup>20</sup> zahŕňa edém, opuch tváre, periférny opuch, periférny edém, edém tváre, periorbitálny edém, edém očných viečok, generalizovaný edém, opuch, lokalizovaný edém
- <sup>21</sup> zahŕňa predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, syndróm dlhého QT intervalu
- \* okrem toho boli hlásené vzostupy hladín transamináz u 3,7 % pacientov (u 0,6 % pacientov išlo o udalosti 3. – 4. stupňa závažnosti)

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Pneumonitída/ILD*

Pneumonitída a ILD sa vyskytli u 12,2 % z 540 pacientov s NSCLC alebo s inými solídnymi nádormi, ktorí boli zaradení do štúdie ARROW a ktorí dostávali Gavreto (pozri časť 4.4). U pacientov, ktorí mali pneumonitídu/ILD, bol medián času do jej nástupu 16,1 týždňa.

Pneumonitída/ILD bola hlásená ako závažná nežiaduca reakcia u 5,7 % pacientov vrátane udalostí 3. stupňa (2,8 %), udalostí 4. stupňa (0,6 %) a jednej fatálnej (5. stupňa) udalosti (0,2 %).

V klinických skúšaní bola väčšina pacientov s pneumonitídou 1. stupňa alebo 2. stupňa schopná pokračovať v liečbe bez toho, že by sa u nich po prerušení liečby a znížení dávky znovu vyskytla pneumonitída/ILD. Z dôvodu pneumonitídy/ILD došlo k prerušeniu liečby u 8,9 % pacientov, k zníženiu dávky u 5,7 % pacientov a k trvalému ukončeniu liečby u 2,2 % pacientov. Medián času do odznenia pneumonitídy/ILD bol 4,3 týždňa.

#### *Hypertenzia*

Hypertenzia (zahŕňajúca zvýšený krvný tlak) sa vyskytla u 35,0 % z 540 pacientov s NSCLC alebo s inými solídnymi nádormi vrátane udalostí ≤ 2. stupňa u 17,4 % pacientov a 3. stupňa u 17,6 % pacientov. Hlásené neboli žiadne udalosti 4. stupňa alebo 5. stupňa. U pacientov, ktorí mali hypertenziu, bol medián času do jej nástupu 2,1 týždňa.

Hypertenzia bola hlásená ako závažná nežiaduca reakcia u 1,3 % zo všetkých pacientov (u všetkých išlo o udalosti 3. stupňa).

K prerušeniu liečby došlo u 8,0 % pacientov, k zníženiu dávky u 4,8 % pacientov a u jedného pacienta (0,2 %) bolo potrebné trvalé ukončenie liečby. Medián času do odznenia hypertenzie bol 4,0 týždňa.

### Vzostupy hladín transamináz

Zvýšená hladina AST sa vyskytla u 49,1 % z 540 pacientov vrátane udalostí 3. alebo 4. stupňa u 6,9 % pacientov. Zvýšená hladina ALT sa vyskytla u 37,0 % pacientov vrátane udalostí 3. alebo 4. stupňa u 4,8 % pacientov. Medián času do prvého výskytu bol 2,1 týždňa pre zvýšenú hladinu AST a 3,5 týždňa pre zvýšenú hladinu ALT.

Zvýšené hladiny AST a ALT boli hlásené ako závažné nežiaduce reakcie u 0,7 % a 0,6 % pacientov v uvedenom poradí.

K prerušeniu liečby z dôvodu zvýšenej hladiny AST došlo u 5,0 % pacientov a z dôvodu zvýšenej hladiny ALT u 3,9 % pacientov a k zníženiu dávky došlo u 2,0 % a 1,5 % pacientov v uvedenom poradí. U žiadneho pacienta nebolo potrebné trvalé ukončenie liečby. Medián času do úpravy stavu bol 6,0 týždňov pre zvýšenú hladinu AST a 5,1 týždňa pre zvýšenú hladinu ALT.

### Hemoragické udalosti

Hemoragické udalosti sa vyskytli u 20,6 % z 540 pacientov vrátane udalostí 3. stupňa u 3,7 % pacientov a udalosti 4. stupňa a fatálnej (5. stupňa) udalosti, každá sa vyskytla u jedného pacienta (0,2 %).

Hemorágia bola hlásená ako závažná nežiaduca reakcia u 3,9 % pacientov.

U 17 pacientov (3,1 %) bolo potrebné prerušenie liečby. K zníženiu dávky alebo k trvalému ukončeniu liečby z dôvodu hemorágie sa pristúpilo u 0,4 % a 0,2 % v uvedenom poradí.

### Predĺženie QT intervalu

Predĺženie QT intervalu sa vyskytlo u 5,2 % z 540 pacientov s NSCLC alebo s inými solídnymi nádormi. U 2 pacientov (0,4 %) bola táto udalosť vyhodnotená ako závažná. U väčšiny pacientov sa vyskytli nezávažné udalosti – t. j. 1. stupňa u 21 pacientov (3,9 %) a 2. stupňa u 5 pacientov (0,9 %). U dvoch pacientov (0,4 %) bolo hlásené predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme ako udalosť 3. stupňa, ktorá u obidvoch pacientov odznela. Nevyskytlo sa žiadne život ohrozujúce alebo fatálne predĺženie QT intervalu. U troch pacientov (0,6 %) sa vyskytla udalosť, ktorá v čase uzávierky údajov ešte stále neodznela. U dvoch pacientov s predĺžením QT intervalu na elektrokardiograme bolo potrebné zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Žiadna udalosť predĺženia QT intervalu nevedla k trvalému ukončeniu liečby pralzetinibom.

### Infekcie

Infekcie sa často vyskytovali u 66,1 % z 540 pacientov počas mediánu trvania liečby 15,9 mesiaca. Najčastejšie (> 10 %) hlásenými boli pneumónia (22,4 %) a infekcia močových ciest (14,8 %). Väčšina infekcií bola mierna (1. alebo 2. stupňa) a odznela; závažná infekcia ( $\geq$  3. stupňa) sa vyskytla u 30,4 % pacientov (pričom fatálne udalosti boli hlásené u 4,1 %).

Infekcie hlásené ako závažné sa vyskytli u 18,5 % pacientov. Najčastejšia (> 2 %) infekcia bola pneumónia (15,6 %), nasledovaná infekciou močových ciest (3,7 %) a sepsou (3,7 %). U väčšiny pacientov, u ktorých sa vyskytla sepsa, bola súčasne hlásená pneumónia alebo infekcia močových ciest.

K prerušeniu liečby z dôvodu infekcie došlo u 12,8 % pacientov (hlavne z dôvodu pneumónie [10,9 %] a infekcie močových ciest [2,6 %]). K zníženiu dávky z dôvodu infekcie došlo u 3,7 % pacientov (hlavne z dôvodu pneumónie [3,5 %]). Trvalé ukončenie liečby z dôvodu infekcie bolo potrebné u 2,6 % pacientov (hlavne z dôvodu pneumónie [2,6 %]).

## Starší pacienti

V štúdií ARROW (N = 540) bolo 30,9 % pacientov vo veku 65 rokov a starších. Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k trvalému ukončeniu liečby, boli hlásené u vyššieho percenta pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov v porovnaní s mladšími pacientmi ( $< 65$  rokov) (29,3 % v porovnaní s 18,8 %). Z udalostí, ktoré boli zvyčajne hlásené s vyšším výskytom u starších pacientov ( $\geq 65$  rokov), bol pri hypertenzii zistený najväčší rozdiel v porovnaní s pacientmi vo veku  $< 65$  rokov. Zároveň sa však predpokladá, že hypertenzia sa vyskytuje častejšie u populácie starších osôb. U starších pacientov bolo hlásených viac nežiaducich reakcií 3. alebo vyššieho stupňa v porovnaní s mladšími pacientmi (89,8 % v porovnaní so 78,3 %).

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

V klinických skúšaní s pralzetinibom neboli hlásené žiadne prípady predávkovania. Najvyššia klinicky skúšaná dávka pralzetinibu bola 600 mg perorálne jedenkrát denne. Nežiaduce reakcie pozorované pri tejto dávke sa zhodovali s bezpečnostným profilom pri dávke 400 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.8).

### Liečba

Nie je známe žiadne antidotum pri predávkovaní Gavretom. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má liečba Gavretom prerušiť a začať podporná liečba. Vzhľadom na veľký distribučný objem pralzetinibu a intenzívnu väzbu na bielkoviny, dialýza pravdepodobne nevedie k významnému odstráneniu pralzetinibu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX23.

### Mechanizmus účinku

Pralzetinib je potentný inhibítor proteínkinázy, ktorý je selektívne zacielený na onkogénne fúzie génu RET (KIF5B-RET a CCDC6-RET). Fúzie génu RET patria medzi hlavné onkogénne „drivery“ pri NSCLC. V podmienkach *in vitro* pralzetinib v klinicky významných koncentráciách inhiboval niekoľko onkogénnych fúzií génu RET silnejšie („potentnejšie“) než *off-target* kinázy (t. j. kinázy, ktoré nie sú zamýšľaným cieľom jeho pôsobenia) (napr. vykazoval 81-násobne vyššiu selektivitu pre RET než pre VEGFR2). Pralzetinib vykazoval protinádorovú aktivitu v kultivovaných bunkách a v zvieracích modeloch s implantovanými nádorovými bunkami, ktoré reprezentovali viaceré typy nádorov prechovávajúcich onkogénne fúzie génu RET (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

## Farmakodynamické účinky

### Elektrofyziológia srdca

Schopnosť pralzetinibu predĺžiť QT interval bola hodnotená u 34 pacientov so solídnymi nádormi s pozitivitou fúzií génu RET, ktorým bol podávaný v dávke 400 mg jedenkrát denne, v oficiálnej podštúdiu skúmajúcej jeho vplyv na EKG.

U pacientov, ktorí dostávali pralzetinib v štúdiu ARROW, bolo hlásené predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.8). Preto môže byť u pacientov liečených pralzetinibom potrebné prerušenie liečby alebo úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Gavreta bola skúmaná u pacientov s pokročilým NSCLC s pozitivitou fúzie génu RET v štúdiu BLU-667-1101 (ARROW), čo je multicentrické, nerandomizované, otvorené, multikohortové klinické skúšanie fázy I/II. Do štúdie boli zaradení, v samostatných kohortách, pacienti s pokročilým NSCLC s pozitivitou fúzie génu RET, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas chemoterapie na báze platiny, ako aj pacienti, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby inej než liečba založená na platine, alebo pacienti, ktorí dovedy nedostávali žiadnu systémovú liečbu. V čase schválenia lieku táto štúdia stále prebiehala.

Vyžadovalo sa, aby všetci pacienti s NSCLC mali lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie merateľné podľa Kritérií hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST), verzia 1.1. (v1.1) a aby mali fúziu génu RET potvrdenú testovacou metódou používanou v lokálnom laboratóriu (sekvenovanie novej generácie (*Next Generation Sequencing*, NGS), fluorescenčná *in situ* hybridizácia (FISH), iná testovacia metóda). Do štúdie boli zaradení pacienti s asymptomatickými metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS) vrátane pacientov, ktorí v priebehu 2 týždňov pred zaradením do štúdie užívali stabilné alebo znižujúce sa dávky steroidov. Protokol vylúčil pacientov so známou primárnou riadiacou („driver“) alteráciou inou než sú fúzie génu RET, pacientov so syndrómom predĺženého QT intervalu alebo Torsades de pointes v anamnéze alebo pacientov so syndrómom predĺženého QT intervalu v rodinnej anamnéze, pacientov s klinicky symptomatickou pneumonitídou a pacientov s akýmkoľvek predchádzajúcim alebo pretrvávajúcim klinicky významným medicínskym stavom, ktorý mohol ovplyvniť bezpečnosť pacienta.

Primárnym výsledným ukazovateľom účinnosti bola miera celkovej odpovede na liečbu (*overall response rate*, ORR) podľa RECIST v1.1, ktorá bola posúdená pomocou zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia (*Blinded Independent Central Review*, BICR). Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali trvanie odpovede na liečbu (*duration of response*, DOR), prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS) a celkové prežívanie (*overall survival*, OS).

### Celková populácia s NSCLC s pozitivitou fúzie génu RET

Populácia pre analýzu účinnosti pozostávala z 281 pacientov s pokročilým NSCLC s pozitivitou fúzie génu RET, ktorí boli liečení začiatkovou dávkou 400 mg perorálne jedenkrát denne, vrátane 116 pacientov, ktorí dovedy neboli liečení, a 141 pacientov, ktorí predtým dostávali chemoterapiu na báze platiny. K dátumu poslednej uzávierky údajov (4. marca 2022) bol medián sledovania (*follow-up*) 24,1 mesiaca.

Demografické charakteristiky u 281 pacientov boli: 54,1 % pacientov bolo ženského pohlavia, 46,3 % pacientov bolo beloškého pôvodu, 45,6 % bolo ázijského pôvodu, 3,6 % bolo hispánskeho/latinskoamerického pôvodu a medián veku bol 60,0 rokov (rozmedzie: 26 až 87 rokov), pričom 37,4 % pacientov bolo vo veku  $\geq$  65 rokov. Pri zaradení do štúdie mala väčšina pacientov výkonnostný stav podľa ECOG rovný 0 (29,5 %) alebo 1 (68,0 %), pacienti mali metastatické ochorenie (98,6 %), nikdy nefajčili (62,6 %) alebo boli bývalými fajčiarmi (33,1 %) a mali

adenokarcinóm (96,8 %). Metastázy v mozgu v anamnéze sa zaznamenali u 34,5 % pacientov. U pacientov, ktorí boli predtým liečení chemoterapiou na báze platiny (N = 141), bol medián predchádzajúcich línií liečby 2 (rozmedzie: 1 – 8). Okrem chemoterapie na báze platiny dostalo 40,4 % pacientov aj inhibítory PD-1/PD-L1, 27,7 % dostalo multikinázové inhibítory (MKI) a 48,9 % pacientov dostalo predchádzajúcu rádioterapiu. 15,5 % pacientov, ktorí dovtedy nedostávali systémovú liečbu (N = 116), dostalo predchádzajúcu rádioterapiu. Fúzie génu RET boli zistené u 75,8 % pacientov pomocou NGS (u 36,7 % zo vzoriek tkaniva; u 15,7 % zo vzoriek plazmy, u 23,5 % zo vzoriek neznámeho pôvodu), u 15,3 % pomocou FISH zo 6,0 % vzoriek neznámeho pôvodu a u 2,8 % pacientov pomocou iných metód. Najčastejšími fúznymi partnermi génu RET boli KIF5B (70,1 %) a CCDC6 (17,8 %).

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 4. Medián času do prvej odpovede na liečbu bol 1,8 mesiaca v celkovej populácii (rozmedzie: 0,9 – 20,5 mesiaca), ako aj u pacientov predtým liečených chemoterapiou na báze platiny (rozmedzie: 1,3 – 11,4 mesiaca) a u dovtedy neliečených pacientov (rozmedzie: 0,9 – 20,5 mesiaca).

**Tabuľka 4: Výsledky účinnosti pri pokročilom NSCLC s pozitívou fúziou génu RET (ARROW) (populácia pre analýzu účinnosti)**

Parameter účinnosti	Celkovo (N = 281)	Pacienti predtým liečení chemoterapiou na báze platiny (N = 141)	Pacienti predtým liečení systémovou liečbou, ktorá nebola založená na platine (N = 24)	Dovtedy neliečení pacienti (N = 116)
<b>Miera celkovej odpovede na liečbu (overall response rate, ORR)<sup>a</sup> (95 % IS)</b>	65,8 % (60,0 %, 71,4 %)	59,6 % (51,0 %, 67,7 %)	70,8 % (48,9 %, 87,4 %)	72,4 % (63,3 %, 80,3 %)
Úplná odpoveď na liečbu, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Čiastočná odpoveď na liečbu, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
<b>Trvanie odpovede na liečbu (duration of response, DOR)</b>	<b>N = 185</b>	<b>N = 84</b>	<b>N = 17</b>	<b>N = 84</b>
DOR, medián (95 % IS) v mesiacoch	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; NR)	13,4 (9,4; 23,1)
Pacienti s DOR ≥ 6 mesiacov <sup>b</sup> , %	79,5 %	81,0 %	94,1 %	75,0 %

NR = nebol dosiahnutý

<sup>a</sup> Potvrdená miera celkovej odpovede na liečbu posúdená pomocou BICR

<sup>b</sup> Vypočítané pomocou percentuálneho podielu pacientov s odpoveďou na liečbu, u ktorých bola pozorovaná odpoveď trvajúca aspoň 6 mesiacov alebo ešte dlhšie

Nepozoroval sa žiadny klinicky významný rozdiel v účinnosti u pacientov, u ktorých bol fúznym partnerom KIF5B alebo CCDC6. Miera odpovede na liečbu posudzovaná pomocou BICR bola: ORR = 68,5 % (95 % IS: 61,5; 74,9) u 197 pacientov, u ktorých bol fúznym partnerom KIF5B; a ORR = 72,0 % (95 % IS: 57,5; 83,8) u 50 pacientov, u ktorých bol fúznym partnerom CCDC6.



V populácii pre analýzu účinnosti bola CNS ORR podľa centrálneho hodnotenia (podľa RECIST v1.1) 53,3 % (95 % IS: 26,6, 78,7); 3 pacienti (20,0 %) mali úplnú odpoveď na liečbu a 5 pacientov (33,3 %) malo čiastočnú odpoveď na liečbu.

### Populácia starších osôb

V štúdií ARROW (N = 540) bolo 30,9 % pacientov vo veku 65 rokov alebo starších. Nepozorovali sa žiadne celkové rozdiely vo farmakokinetike, bezpečnosti alebo účinnosti v porovnaní s mladšími pacientmi.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Gavretom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe karcinómu pľúc (malobunkového a nemalobunkového karcinómu pľúc) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

### Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Hodnoty  $C_{max}$  a AUC pralzetinibu sa u pacientov zvyšovali nekonzistentne v rozmedzí dávok od 60 mg do 600 mg jedenkrát denne (0,15- až 1,5-násobok odporúčanej dávky); farmakokinetika bola lineárna v rozmedzí dávok od 200 do 400 mg u zdravých dobrovoľníkov. Plazmatická koncentrácia pralzetinibu dosiahla rovnovážny stav do 3 až 5 dní.

Pri odporúčanej dávke 400 mg jedenkrát denne podávanej nalačno bola priemerná hodnota  $C_{max}$  pralzetinibu v rovnovážnom stave 2 840 ng/ml a priemerná hodnota plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času ( $AUC_{0-24h}$ ) v rovnovážnom stave bola 40 100 h•ng/ml. Po opakovanom podávaní bol priemerný pomer kumulácie ~ 2-násobný.

### Absorpcia

Medián času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie ( $T_{max}$ ) bol v rozmedzí od 2,0 do 4,0 hodín po podaní jednorazovej dávky pralzetinibu od 60 mg do 600 mg (0,15- až 1,5-násobok schválenej odporúčanej dávky). Absolútna biologická dostupnosť pralzetinibu nebola stanovená.

### *Vplyv jedla*

Po podaní jednorazovej 200 mg dávky Gavreta s jedlom s vysokým obsahom tukov (približne 800 až 1 000 kalórií, pričom 50 až 60 % kalórií pochádzalo z tukov) sa priemerná hodnota (90 % IS)  $C_{max}$  pralzetinibu zvýšila o 104 % (65 %, 153 %), priemerná hodnota (90 % IS)  $AUC_{0-\infty}$  sa zvýšila o 122 % (96 %, 152 %) a medián  $T_{max}$  sa predĺžil zo 4 na 8,5 hodiny, v porovnaní s podaním nalačno.

### Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem pralzetinibu v rovnovážnom stave je 255 l. Väzba pralzetinibu na plazmatické bielkoviny je 97,1 % a nezávisí od koncentrácie. Pomer koncentrácií pralzetinibu v krvi a v plazme je 0,6 až 0,7.

## Biotransformácia

V podmienkach *in vitro* je pralzetinib primárne metabolizovaný pomocou CYP3A4 a UGT1A4 a v menšom rozsahu pomocou CYP2D6 a CYP1A2.

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky približne 310 mg rádioaktívne značeného pralzetinibu zdravým osobám boli metabolity pralzetinibu vzniknuté oxidáciou (M531, M453, M549b) a glukuronidáciou (M709) zistené v nízkych až stopových množstvách (~ 5 %).

## Eliminácia

Priemerný plazmatický eliminačný polčas pralzetinibu bol 13,4 hodiny po jednorazovej 400 mg dávke (odporúčaná dávka) pralzetinibu a 17,9 hodiny po opakovanom podávaní 400 mg dávky pralzetinibu. Priemerný zdanlivý perorálny klírens pralzetinibu (CL/F) v rovnovážnom stave je 9,9 l/h.

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky rádioaktívne značeného pralzetinibu zdravým osobám sa 72,5 % rádioaktívnej dávky vylúčilo stolicou (66 % v nezmenenej forme) a 6,1 % močom (4,8 % v nezmenenej forme).

## *In vitro* štúdie so substrátmi CYP

*In vitro* štúdie naznačujú, že pralzetinib v klinicky významných koncentráciách je časovo-závislým inhibítorom CYP3A4/5. Pralzetinib v klinicky významných koncentráciách môže mať potenciál inhibovať alebo indukovať CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4/5.

## *In vitro* štúdie s transportérmi liečiv

*In vitro* štúdie naznačujú, že pralzetinib v klinicky významných koncentráciách môže mať potenciál inhibovať P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 a MATE2-K. *In vitro* štúdie tiež naznačujú, že pralzetinib v klinicky významných koncentráciách môže byť potenciálnym substrátom P-gp (pozri časť 4.5).

## Osobitné skupiny pacientov

Na základe FK modelu sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike pralzetinibu na základe veku (19 až 87 rokov), pohlavia, rasy (belošská, černošská alebo ázijská), telesnej hmotnosti (34,9 až 128 kg), miernej poruchy funkcie pečene alebo miernej až stredne závažnej poruchy funkcie obličiek ( $CL_{CR}$  30 až 89 ml/min odhadovaný pomocou vzorca podľa Cockcrofta a Gaulta). Preto nie sú potrebné žiadne úpravy dávky vo vyššie spomenutých osobitných skupinách pacientov. Vplyv závažnej poruchy funkcie obličiek ( $CL_{CR}$  15 až 29 ml/min), ochorenia obličiek v konečnom štádiu ( $CL_{CR} < 15$  ml/min) na farmakokinetiku pralzetinibu nie je známy (pozri časť 4.2).

### *Porucha funkcie pečene*

Po jednorazovej perorálnej dávke 200 mg pralzetinibu bola maximálna expozícia pralzetinibu u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (definovaná podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene podobná, s geometrickým priemerom pomerov (GMR, geometric mean ratios) (90 % IS) 98,6 % (59,7; 163) pre  $C_{\max}$  a 112 % (65,4; 193) pre  $AUC_{0-\infty}$ . U osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (definovaná podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) bola  $AUC_{0-\infty}$  tiež podobná v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene (85,8 % [51,1; 144]).  $C_{\max}$  bola mierne nižšia u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene, s  $C_{\max}$  GMR 67,9 % (35,3; 131). Neviazané  $C_{\max}$  ( $C_{\max,u}$ ) a  $AUC_{0-\infty}$  ( $AUC_{0-\infty,u}$ ) boli mierne vyššie u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (definovaná podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene, s  $C_{\max,u}$  GMR 129 % (70,4; 236) a  $AUC_{0-\infty,u}$  GMR 163 % (98,7; 268). Neexistoval jasný vzťah medzi  $C_{\max}$  alebo  $AUC_{0-\infty}$  a celkovým Childovým-Pughovým skóre alebo zložkami Childovho-Pughovho skóre. Podobné FK výsledky sa získali, keď boli jedinci s poruchou funkcie pečene klasifikovaní podľa kritérií NCI-ODWG.

Preto u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Štúdie toxicity po opakovanom podávaní

V štúdiách na potkanoch a opiciach rodu *Cynomolgus* trvajúcich až 13 týždňov boli hlavnými nálezmi pri expozíciách, ktoré boli podobné rovnovážnym expozíciám (AUC) dosiahnutým u pacientov s pokročilým NSCLC po podávaní 400 mg jedenkrát denne, dysplázia epifýz u potkanov (2-násobok expozície u ľudí) a účinky na hematologické parametre (1-násobok expozície u ľudí) u oboch zvieracích druhov. Ďalšie nežiaduce nálezy pri vyšších expozíciách zahŕňajú degeneratívne zmeny v samčích a samičích reprodukčných orgánoch (2-násobok expozície u ľudí) a vzostupy hladiny fosforu v krvi so zodpovedajúcou mineralizáciou v mäkkých tkanivách u potkanov ( $\geq$  2-násobok expozície u ľudí) a myokardiálne krvácanie u potkanov (4,4-násobok expozície u ľudí). Zvýšený krvný tlak bol pozorovaný u potkanov po jednorazovej dávke 25 mg/kg (2-násobok expozície u ľudí). V 13-týždňových štúdiách bola najvyššia dávka pralzetinibu, pri ktorej neboli pozorované nežiaduce účinky (*No-Observed-Adverse-Effect-Level*, NOAEL), 10 mg/kg/deň u oboch zvieracích druhov, čo zodpovedá 1-násobku expozície (AUC) v porovnaní s expozíciou u ľudí.

Pokiaľ ide o lokálnu expozíciu a toxicitu, ani u jedného zvieracieho druhu sa nepreukázali gastrointestinálne ťažkosti pri podávaní dávok až do NOAEL 10 mg/kg (0,9-násobok expozície u ľudí). Pri vyšších dávkach boli u opíc pozorované ulcerácie v gastrointestinálnom trakte a gastrointestinálne krvácanie.

#### Embryotoxicita/Teratogenita

V štúdiu embryu-fetálneho vývinu bolo podávanie pralzetinibu potkanom počas obdobia organogenézy teratogénne a embryotoxické pri expozíciách nižších ako je rovnovážna klinická expozícia (AUC) dosiahnutá u ľudí po podávaní 400 mg dávky jedenkrát denne. Malformácie vrátane viscerálnych (predovšetkým obličky a močovod) a skeletálnych (anomálie stavcov, rebier, rebrovej chrupky a osifikáčnych centier stavcov) boli pozorované pri expozícii približne 0,2-násobnej vyššej ako je expozícia u ľudí. Postimplantačné straty sa vyskytli pri expozícii 0,5-násobne vyššej ako je expozícia u ľudí a ich výskyt sa zvýšil na 100 % pri expozícii 1,5-násobne vyššej ako je expozícia u ľudí.

## Reprodukčná toxicita

V štúdiu zameranej na fertilitu a skorú fázu embryonálneho vývinu, ktorá sa uskutočnila na liečených potkaních samcoch párených s liečenými potkaniami samicami, nemal pralzetinib žiadny vplyv na výkonnosť samcov a samíc pri párení ani na schopnosť samíc otehotnieť. V zhode s nálezmi zo štúdie embryo-fetálnej toxicity sa však pozorovali postimplantačné straty už pri dávke 5 mg/kg (približne 0,3-násobok expozície (AUC) dosiahnutej u ľudí po podávaní 400 mg klinickej dávky, na základe toxikokinetických údajov z 13-týždňovej štúdie toxicity na potkanoch). Pri dávke 20 mg/kg (približne 2,5- až 3,6-násobok expozície u ľudí) sa u 82 % potkaních samíc vyskytla úplná resorpcia plodov, pričom u 92 % sa vyskytli postimplantačné straty (skoré resorpcie). V osobitnej štúdiu fertility a skorej fázy embryonálneho vývinu, v ktorej boli samci potkanov, ktorým bol podávaný pralzetinib, párení s neliečenými potkaniami samicami, nebolo vnútro maternicové prežívanie embryí (priemerný podiel postimplantačných strát na vrh a priemerný počet životaschopných embryí a ich podiel na vrh) ovplyvnené podávaním pralzetinibu samcom v dávke 20 mg/kg (približne 1,4-násobok expozície (AUC) dosiahnutej u ľudí po podávaní 400 mg klinickej dávky, na základe toxikokinetických údajov zozbieraných v tejto štúdiu). Okrem toho sa v tejto štúdiu nepozoroval žiadny vplyv súvisiaci s pralzetinibom na reprodukčnú výkonnosť samcov (párenie, fertilita a indexy gravidity).

V 13-týždňovej štúdiu toxicity po opakovanom podávaní sa u potkaních samcov získali mikroskopické dôkazy o degenerácii/atrofii tubulov v semenníkoch so sekundárnym bunkovým debrisom (odpadom) a o zníženom počte spermíí v lúmene nadsemenníkov, čo korelovalo s nižšou priemernou hmotnosťou semenníkov a nadsemenníkov a s makroskopickým nálezom mäkkých a malých semenníkov. U potkaních samíc sa preukázala degenerácia žltého telieska vo vaječníku. U potkanov oboch pohlaví boli tieto účinky pozorované pri dávkach pralzetinibu  $\geq 10$  mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 0,9-násobku expozície (na základe AUC) dosiahnutej u ľudí po podávaní 400 mg klinickej dávky. V 13-týždňovej štúdiu toxicity po opakovanom podávaní sa u opíc nezistili žiadne nálezy v reprodukčných orgánoch pri dávkach až do 10 mg/kg/deň (približne 1-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní dávky 400 mg jedenkrát denne).

## Genotoxicita a karcinogenita

Pralzetinib nebol mutagénny *in vitro* v bakteriálnom teste reverzných mutácií (Amesov test) a bol negatívny v *in vitro* teste chromozómových aberácií v ľudských lymfocytoch aj v *in vivo* mikronukleovom teste na bunkách kostnej drene potkanov.

S pralzetinibom sa neuskutočnili žiadne štúdie karcinogenity.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly

Hypromelóza  
Mikrokryštalická celulóza  
Predželatinovaný škrob  
Hydrogenuhličitan sodný  
Kyselina citrónová  
Stearát horečnatý

#### Obal kapsuly

Briliantová modrá FCF (E133)  
Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E171)

## Atrament na potlač

Šelak

Propylénglykol (E1520)

Hydroxid draselný

Oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (*high density polyethylene*, HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom (polypropylén) a s membránou zatavenou indukčným teplom a s vreckom s vysúšadlom (silikagél).

Veľkosti balenia: 60, 90 alebo 120 kapsúl.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/21/1555/001

EU/1/21/1555/002

EU/1/21/1555/003

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. novembra 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. septembra 2023

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).



## **E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU**

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
S cieľom ďalej potvrdiť účinnosť a bezpečnosť pralzetinibu v liečbe dospelých pacientov s pokročilým NSCLC s pozitívou fúzie génu RET, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky štúdie BLU-667-2303, čo je randomizovaná, otvorená štúdia fázy 3 s pralzetinibom v porovnaní so štandardnou liečbou pri prvej línii liečby metastatického NSCLC s pozitívou fúzie génu RET.	31. decembra 2026

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Gavreto 100 mg tvrdé kapsuly  
pralzetinib

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg pralzetinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých kapsúl  
90 tvrdých kapsúl  
120 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa  
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

Neprehltnite vysúšadlo, ktoré sa nachádza vo vrecku vo fľaške

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/21/1555/001 60 tvrdých kapsúl  
EU/1/21/1555/002 90 tvrdých kapsúl  
EU/1/21/1555/003 120 tvrdých kapsúl

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

gavreto 100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE FIAŠKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Gavreto 100 mg tvrdé kapsuly  
pralzetinib

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg pralzetinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých kapsúl  
90 tvrdých kapsúl  
120 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa  
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

Neprehltnite vysúšadlo, ktoré sa nachádza vo vrecku vo fľaške

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Logo Roche

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/21/1555/001 60 tvrdých kapsúl  
EU/1/21/1555/002 90 tvrdých kapsúl  
EU/1/21/1555/003 120 tvrdých kapsúl

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## Písomná informácia pre používateľa

### Gavreto 100 mg tvrdé kapsuly pralzetinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Gavreto a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Gavreto
3. Ako užívať Gavreto
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Gavreto
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Gavreto a na čo sa používa**

##### **Čo je Gavreto**

Gavreto je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo pralzetinib.

##### **Na čo sa Gavreto používa**

Gavreto sa používa na liečbu dospelých pacientov v pokročilom štádiu zhubného nádoru pľúc nazývaného „nemalobunkový karcinóm pľúc“ (NSCLC, z anglického „non-small cell lung cancer“), ktorý vykazuje špecifickú prestavbu génu nazývaného RET (z anglického „REarranged during Transfection“), ak predtým neboli liečení iným liekom označovaným ako inhibítor RET.

##### **Ako Gavreto účinkuje**

U pacientov, ktorých zhubný nádor je zapríčinený zmeneným génom RET, telo tvorí abnormálny proteín (bielkovinu) nazývaný fúzny proteín RET, čo môže viesť k nekontrolovanému rastu buniek a k zhubnému nádoru. Gavreto blokuje účinok fúznych proteínov RET a môže pomôcť spomaliť alebo zastaviť rast zhubného nádoru pľúc. Môže tiež pomôcť zmenšiť zhubný nádor.

Ak máte akékoľvek otázky ohľadom toho, ako Gavreto účinkuje alebo prečo vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Gavreto

### Neužívajte Gavreto

- ak ste alergický na pralzetinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Gavreto, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- ak ste v minulosti mali problémy s pľúcami alebo s dýchaním inej príčiny než zhubný nádor pľúc.
- ak máte alebo ste niekedy mali vysoký krvný tlak.
- ak máte alebo ste niekedy mali problémy s pečeňou.
- ak máte alebo ste niekedy mali problémy s krvácaním
- ak ste niekedy mali tuberkulózu alebo ak ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto má alebo mal tuberkulózu. Váš lekár môže vykonať testy, aby zistil, či máte tuberkulózu.

Gavreto môže spôsobiť vedľajšie účinky, o ktorých musíte okamžite informovať svojho lekára. Tieto vedľajšie účinky zahŕňajú:

- **zápal pľúc (pneumonitídu).** Gavreto môže spôsobiť závažný, život ohrozujúci alebo smrteľný opuch (zápal) pľúc počas liečby. Prejavy môžu byť podobné prejavom zhubného nádoru pľúc. Ak sa u vás objavia akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa prejavy, ktoré zahŕňajú dýchacie ťažkosti, dýchavičnosť alebo kašeľ s produkciou hlienu alebo bez hlienu alebo horúčku, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- **vysoký krvný tlak (hypertenziu).** Gavreto môže zvýšiť výskyt vysokého krvného tlaku. Váš lekár vám skontroluje krvný tlak predtým, ako začnete liečbu, potom po 1 týždni vašej liečby a následne podľa potreby. Ak máte vysoký krvný tlak, ktorý nie je dostatočne stabilizovaný (regulovaný) liekmi proti vysokému krvnému tlaku, porozprávajte sa o tom, prosím, so svojím lekárom, pretože je dôležité zaistiť, aby bol váš krvný tlak pod kontrolou predtým, ako začnete liečbu Gavretom.
- **poškodenie pečene (zvýšenie pečeňových testov).** Váš lekár vám urobí krvné vyšetrenia predtým, ako začnete liečbu, potom raz za 2 týždne počas prvých 3 mesiacov a následne podľa potreby. Týmito krvnými vyšetreniami sa zistí, či počas užívania Gavreta nemáte problémy s pečeňou. Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných prejavov: zožltnutie kože alebo očných bielok, bolesť na pravej strane brucha, tmavý moč, svrbivá koža, pocitovanie menšieho hladu ako zvyčajne, nevoľnosť (nauzea) alebo vracanie, únava, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne.
- **problémy s krvácaním.** Počas liečby Gavretom sa môže vyskytnúť závažné krvácanie. Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov: vracanie krvi alebo vývratky, ktoré vyzerajú ako kávová usadenina, vykašliavanie krvi alebo krvných zrazenín, ružový alebo hnedý moč, červená alebo čierna (smolovitá) stolica, nezvyčajné krvácanie alebo nezvyčajná tvorba modrín, menštruačné krvácanie, ktoré je silnejšie ako zvyčajne, nezvyčajné krvácanie z pošvy, časté krvácanie z nosa, ospalosť alebo ťažkosti so zotrvaním v bdelom stave.
- **abnormálny EKG nález.** Gavreto môže spôsobiť abnormálny (chorobný) nález pri elektrokardiografickom (EKG) vyšetrení. EKG vyšetrenie podstúpite predtým, ako začnete liečbu Gavretom a počas liečby. Informujte svojho lekára, ak sa u vás objaví závrat alebo palpitácie (pocit búšenia srdca), pretože to môžu byť prejavy abnormálneho EKG.

Dávajte si pozor na tieto vedľajšie účinky počas užívania Gavreta. Pre viac informácií pozrite “Možné vedľajšie účinky” v časti 4.

## Deti a dospelávajúci

Gavreto nebol skúmaný u detí alebo dospelávajúcich. Nepodávajte tento liek deťom alebo dospelávajúcim mladším ako 18 rokov.

## Iné lieky a Gavreto

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Gavreto môže ovplyvňovať spôsob, akým účinkujú iné lieky a niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Gavreto.

### **Predtým, ako začnete užívať Gavreto, informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate niektoré z nasledovných liekov:**

Nasledovné lieky môžu zvýšiť koncentráciu Gavreta v krvi:

- určité lieky používané na liečbu AIDS/infekcie spôsobenej vírusom HIV (napr. ritonavir, sakvinavir, kobicistat)
- určité lieky používané na liečbu infekcií. Zahŕňajú lieky na liečbu mykotických (plesňových) infekcií (antimykotiká, napríklad ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) a lieky na liečbu niektorých typov bakteriálnych infekcií (antibiotiká, napríklad klaritromycín, erytromycín)
- určité lieky používané na liečbu depresie (napr. fluvoxamín, nefazodón)
- určité lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku a nepravidelného srdcového rytmu (napr. verapamil, diltiazem)

Nasledovné lieky môžu znížiť účinnosť Gavreta:

- lieky používané na zabránenie epileptickým záchvatom alebo kŕčom (antiepileptiká, napríklad fenytoín alebo karbamazepín)
- lieky používané na liečbu tuberkulózy (napríklad rifampicín, rifabutín)
- ľubovník bodkovaný, čo je liek rastlinného pôvodu používaný na liečbu depresie

Gavreto môže ovplyvňovať spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky, ktoré zahŕňajú:

- cyklosporín
- paklitaxel
- warfarín

Uvedené lieky nemusia byť jedinými liekmi, ktoré môžu interagovať (vzájomne sa ovplyvňovať) s Gavretom.

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

## Gavreto a jedlo a nápoje

Počas liečby Gavretom nepite grapefruitový džús ani nejedzte grapefruit alebo sevillské pomaranče.

## Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

### Antikoncepcia u žien:

Je potrebné, aby ste zabránili otehotneniu počas užívania tohto lieku. Ak ste v plodnom veku, musíte používať vysoko účinnú antikoncepciu (napríklad dvojbariérovú antikoncepciu: kondóm a pesar) počas liečby a aspoň 2 týždne po ukončení liečby. Gavreto môže znížiť účinnosť hormonálnych metód antikoncepcie (napríklad antikoncepčných tabliet); preto sa hormonálna antikoncepcia nemusí považovať za vysoko účinnú. Ak sa použitiu hormonálnej antikoncepcie nedá vyhnúť, musí sa používať v kombinácii s kondómom.

### Antikoncepcia u mužov:

Muži, ktorí majú partnerky v plodnom veku, musia používať účinnú antikoncepciu vrátane bariérovej metódy počas liečby a 1 týždeň po ukončení liečby.

Porozprávajte sa so svojím lekárom o vhodných metódach antikoncepcie pre vás a vášho (vašu) partnera (partnerku).

### Tehotenstvo:

Tento liek sa neodporúča používať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné. Zabráňte otehotneniu počas liečby týmto liekom, pretože môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania Gavreta počas tehotenstva.

Predtým, ako začnete liečbu týmto liekom, môže váš lekár overiť, či nie ste tehotná.

### Dojčenie:

Ak dojčíte alebo ak plánujete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Nie je známe, či Gavreto prechádza do materského mlieka. Nedojčíte počas liečby týmto liekom a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke. Poradte sa so svojím lekárom o najlepšom spôsobe kŕmenia vášho dieťaťa počas uvedeného obdobia.

### Plodnosť:

Je možné, že tento liek natrvalo ovplyvní vašu schopnosť počať dieťa. Odporúča sa, aby ste sa s lekárom porozprávali o možnosti uchovania spermií alebo vajíčok predtým, ako začnete užívať Gavreto.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Gavreto môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Gavreto u vás môže spôsobiť pocit únavy. Ak sa to stane, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte ťažké stroje, až kým vaše príznaky neodznejú. Porozprávajte sa so svojím lekárom o tom, či je vhodné, aby ste viedli vozidlá alebo obsluhovali stroje.

### **Gavreto obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tvrdej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **3. Ako užívať Gavreto**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 400 mg (4 kapsuly) užívaných ústami jedenkrát denne.

Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, váš lekár vám môže zmeniť dávku, dočasne prerušiť liečbu alebo natrvalo ukončiť liečbu. Nemeňte si dávku ani neprestaňte užívať Gavreto, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Gavreto je určený na perorálne použitie (užíva sa ústami). Prehltnite kapsuly vcelku a zapite ich pohárom vody na prázdny žalúdok. Nejedzte aspoň dve hodiny pred užitím Gavreta a aspoň jednu hodinu po jeho užití.

Ak budete vracať po užití dávky Gavreta, neužite dodatočnú dávku. Užite zvyčajnú dávku Gavreta na ďalší deň.

#### **Ak užijete viac Gavreta, ako máte**

Ak náhodne užijete priveľa kapsúl, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Môžete potrebovať lekárske ošetrovanie.

#### **Ak zabudnete užiť Gavreto**

Ak vynecháte dávku Gavreta, užite ju hneď, ako si na ňu spomeniete, v ten istý deň. Na ďalší deň užite vašu zvyčajnú dávku.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

#### **Najzávažnejšie vedľajšie účinky**

**Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú nasledovné vedľajšie účinky (pozri aj časť 2):**

- nové alebo zhoršujúce sa prejavy, ktoré zahŕňajú dýchacie ťažkosti, dýchavičnosť alebo kašeľ s produkciou hlienu alebo bez hlienu alebo horúčku.
- vysoký krvný tlak.
- zožltnutie kože alebo očných bielok, bolesť na pravej strane brucha, tmavý moč, svrbivá koža, pociťovanie menšieho hladu ako zvyčajne, nevoľnosť (nauzea) alebo vracanie, únava, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne (môžu to byť prejavy problémov s pečeňou).
- krvácanie prejavujúce sa napríklad ako vykašliavanie krvi.

#### **Ďalšie vedľajšie účinky:**

Informujte svojho lekára alebo lekárničku, ak spozorujete akýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcia pľúc
- infekcia močového mechúra
- krvným vyšetrením zistené zníženie počtu červených krviniek
- krvným vyšetrením zistené zníženie počtu typu bielych krviniek (napr. neutrofilov, lymfocytov atď.)
- nízky počet krvných doštičiek
- krvnými vyšetreniami zistené zvýšené alebo znížené množstvo minerálnych látok v krvi
- zmenené vnímanie chuti
- bolesť hlavy
- zvýšený krvný tlak
- krvácanie
- zápal pľúc

- kašeľ
- dýchavičnosť
- zápcha
- hnačka
- suchosť postihujúca oči, ústa a kožu
- bolesť brucha
- vracanie
- zožltnutie kože a očí
- vyrážka
- bolesť kostí alebo svalov
- nedostatok energie
- opuch (napr. chodidiel, členka, tváre, oka, kĺbu)
- horúčka
- krvnými vyšetreniami zistené zmenené množstvo látok tvorených v pečeni (aspartátaminotransferáza, alanínaminotransferáza, alkalická fosfatáza, bilirubín)
- krvným vyšetrením zistená zvýšená hladina dôležitej látky, ktorá sa používa pri hodnotení fungovania obličiek (kreatinín)
- krvným vyšetrením zistené vyššie množstvo enzýmu, ktorý je dôležitý pre fungovanie svalov, v krvi (kreatínfosfokináza)

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolestivý opuch a vriedky v ústach
- predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme (EKG)

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- tuberkulóza

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Gavreto**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľašky a na vonkajšej škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že fľaška je poškodená alebo vykazuje známky nedovoleného zaobchádzania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Gavreto obsahuje

- Liečivo je pralzetinib. Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg pralzetinibu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Obsah kapsuly: hypromelóza, mikrokryštalická celulóza, predželatinovaný škrob, hydrogenuhličitan sodný, kyselina citrónová a stearát horečnatý (pozri časť 2 „Gavreto obsahuje sodík“).
  - Obal kapsuly obsahuje: briliantovú modrú FCF (E133), hypromelózu a oxid titaničitý (E171).
  - Atrament na potlač obsahuje: šelak, propylénglykol (E1520), hydroxid draselný a oxid titaničitý (E171).

### Ako vyzerá Gavreto a obsah balenia

Gavreto 100 mg tvrdé kapsuly sú svetlomodré, nepriehľadné tvrdé kapsuly s označením „BLU-667“ na tele kapsuly a „100 mg“ na viečku kapsuly vytlačeným bielym atramentom.

Gavreto sa dodáva v plastovej fľaške s detským bezpečnostným uzáverom, ktorá obsahuje 60, 90 alebo 120 tvrdých kapsúl a vrečko s vysúšadlom. Každá škatuľka obsahuje jednu fľašku.

Vrečko s vysúšadlom ponechajte vo fľaške. Vysúšadlo je látka pohlcujúca vlhkosť naplnená v malom vrečku, aby chránila kapsuly pred vlhkosťou. Vysúšadlo neprehltnite.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.



## **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.