

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GAVRETO 100 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg pralsetinib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Σκληρό, αδιαφανές καψάκιο χρώματος γαλάζιου, μεγέθους 0 (μήκος 22 mm x πλάτος 7 mm) με τυπωμένη την ένδειξη «BLU-667» στο σώμα του κελύφους του καψακίου και την ένδειξη «100 mg» στο κάλυμμα του κελύφους του καψακίου με λευκό μελάνι.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Gavreto ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με θετικό σε σύντηξη RET (αναδιατεταγμένο κατά την διαμόλυνση), προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με έναν αναστολέα του RET.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει από έναν ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η επιλογή των ασθενών για τη θεραπεία του θετικού στη σύντηξη RET, προχωρημένου ΜΜΚΠ θα πρέπει να βασίζεται σε μια επικυρωμένη μέθοδο ελέγχου.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg pralsetinib άπαξ ημερησίως με άδειο στομάχι (βλ. τρόπος χορήγησης). Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την πρόοδο της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Εάν παρουσιαστεί έμετος μετά τη λήψη μιας δόσης pralsetinib, ο ασθενής δε θα πρέπει να λάβει πρόσθετη δόση, αλλά να συνεχίσει με την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

#### *Παραληφθείσες δόσεις*

Εάν παραλειφθεί μια δόση pralsetinib, ο ασθενής θα πρέπει να αναπληρώσει την παραληφθείσα δόση το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα. Το τακτικό καθημερινό πρόγραμμα χορήγησης δόσης για το pralsetinib θα πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη ημέρα.

### Τροποποιήσεις δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας, με ή χωρίς μείωση της δόσης, για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών με βάση τη βαρύτητα και την κλινική εικόνα.

Οι δόσεις των ασθενών μπορεί να μειωθούν κατά μειώσεις των 100 mg, έως την ελάχιστη δόση των 100 mg άπαξ ημερησίως. Το Gavreto θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τα 100 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως.

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες υποδεικνύονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1. Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του Gavreto για ανεπιθύμητες ενέργειες**

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	<b>Βαρύτητα<sup>a</sup></b>	<b>Τροποποίηση δόσης</b>
<b>Πνευμονίτιδα/Διάμεση πνευμονοπάθεια</b> (βλ. παράγραφο 4.4)	Βαθμού 1 ή 2	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με Gavreto μέχρι την αποδρομή. Συνεχίστε με μειωμένη δόση. Διακόψτε οριστικά το Gavreto σε υποτροπιάζουσα πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια.
	Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά σε πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια.
<b>Υπέρταση</b>	Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με Gavreto για Βαθμού 3 υπέρταση που επιμένει παρά τη βέλτιστη αντιυπερτασική θεραπεία. Συνεχίστε με μειωμένη δόση όταν η υπέρταση καταστεί ελεγχόμενη.
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά το Gavreto.
<b>Αυξήσεις τρανσαμινασών</b>	Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με Gavreto και παρακολουθήστε την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) άπαξ εβδομαδιαίως έως την αποδρομή σε Βαθμού 1 ή στην αρχική τιμή.  Συνεχίστε με μειωμένη δόση.  Εάν επανεμφανιστεί αύξηση τρανσαμινάσης σε Βαθμό 3 ή μεγαλύτερο, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με Gavreto.

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	<b>Βαρύτητα<sup>a</sup></b>	<b>Τροποποίηση δόσης</b>
<b>Αιμορραγικά συμβάντα</b>	Βαθμού 3 ή 4	<p>Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με Gavreto μέχρι την αποδρομή σε Βαθμού 1.</p> <p>Συνεχίστε με μειωμένη δόση.</p> <p>Διακόψτε οριστικά το Gavreto σε απειλητικά για τη ζωή ή υποτροπιάζοντα σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα.</p>
<b>Παράταση του QT</b>	Βαθμού 3	<p>Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με Gavreto για διαστήματα QTc &gt; 500 ms έως ότου το διάστημα QTc επιστρέψει σε &lt;470 ms.</p> <p>Συνεχίστε με την ίδια δόση εάν εντοπιστούν και διορθωθούν παράγοντες κινδύνου που προκαλούν παράταση του QT.</p> <p>Συνεχίστε τη θεραπεία με μειωμένη δόση εάν δεν εντοπιστούν άλλοι παράγοντες κινδύνου που προκαλούν παράταση του QT.</p>
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά το Gavreto εάν ο ασθενής έχει απειλητική για τη ζωή αρρυθμία.
<b>Άλλες κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8)</b>	Βαθμού 3 ή 4	<p>Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με Gavreto μέχρι τη βελτίωση σε ≤ Βαθμού 2.</p> <p>Συνεχίστε με μειωμένη δόση.</p> <p>Διακόψτε οριστικά σε υποτροπιάζουσες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 4.</p>

<sup>a</sup> Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμολογημένες σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), έκδοση 4.03

*Τροποποίηση δόσης για χρήση με ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P-450 (CYP)3A4 ή συνδυαστικούς αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4*  
Η ταυτόχρονη χρήση του pralsetinib με γνωστούς ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή συνδυαστικούς αναστολείς της P-gp και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5). Εάν η συγχορήγηση με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 ή συνδυαστικό αναστολέα της P-gp και ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 δεν μπορεί να αποφευχθεί, η τρέχουσα δόση του pralsetinib θα πρέπει να μειωθεί, όπως συνιστάται στον Πίνακα 2. Μετά τη διακοπή του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 ή του συνδυαστικού αναστολέα της P-gp και του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 για 3 έως 5 ημίσεις ζωές αποβολής, η δόση του pralsetinib που λαμβανόταν πριν από τη χρήση του αναστολέα θα πρέπει να συνεχιστεί.

**Πίνακας 2. Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του Gavreto για συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή συνδυαστικούς αναστολείς της P-gp και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4**

Τρέχουσα δόση Gavreto	Συνιστώμενη δόση Gavreto
400 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως	200 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως
300 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως	200 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως
200 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως	100 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως

*Τροποποίηση δόσης για χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση του pralsetinib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5). Εάν η ταυτόχρονη χρήση με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση του pralsetinib θα πρέπει να αυξηθεί στο διπλάσιο της τρέχουσας δόσης του pralsetinib, ξεκινώντας την Ημέρα 7 της συγχορήγησης του pralsetinib με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4. Μετά τη διακοπή του ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4 για τουλάχιστον 14 ημέρες, η δόση του pralsetinib που λαμβανόταν πριν από τη χρήση του επαγωγέα θα πρέπει να συνεχιστεί.

Ειδικοί πληθυσμοί

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [ $CL_{CR}$ ] 30 έως 89 mL/min, όπως εκτιμάται από την Cockcroft-Gault). Το pralsetinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $CL_{CR}$  15 έως 29 mL/min) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου ( $CL_{CR}$  <15 mL/min). Καθώς η αποβολή του pralsetinib μέσω των νεφρών είναι αμελητέα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 5.2).

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη  $\leq$  ανώτατο φυσιολογικό όριο [upper limit of normal, ULN] και AST > ULN ή ολική χολερυθρίνη > 1 έως 1,5 φορά το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST). Το pralsetinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς, δε συνιστάται η χρήση του σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

*Ηλικιωμένοι*

Δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.1).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pralsetinib σε παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας κάτω των 18 ετών με θετικό στη σύντηξη RET, προχωρημένο MMKP δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Gavreto προορίζεται για χρήση από του στόματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να καταπίνουν τα σκληρά καψάκια ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, με άδειο στομάχι. Δε θα πρέπει να σιτίζονται για τουλάχιστον δύο ώρες πριν και τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη του pralsetinib (βλ. παράγραφο 5.2).

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Πνευμονίτιδα/Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί βαριάς μορφής, απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα περιστατικά πνευμονίτιδας/διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν pralsetinib σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς που παρουσίασαν κλινικά συμπτωματική πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να επικοινωνούν αμέσως με τον επαγγελματία υγείας τους για να αναφέρουν νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα ενδεικτικά πνευμονίτιδας/διάμεσης πνευμονοπάθειας (π.χ. δύσπνοια, βήχα και πυρετό) θα πρέπει να διερευνώνται για να αποκλειστούν τυχόν άλλες αιτίες. Εάν η πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια θεωρηθεί ότι σχετίζεται με το pralsetinib, η δόση του Gavreto θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, να μειώνεται ή να διακόπτεται οριστικά με βάση τη βαρύτητα της επιβεβαιωμένης πνευμονίτιδας/διάμεσης πνευμονοπάθειας (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Υπέρταση

Υπέρταση παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με pralsetinib σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Η υπέρταση που σχετίζεται με τη θεραπεία αντιμετωπίστηκε συνήθως με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η θεραπεία με Gavreto δε θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Η προϋπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gavreto. Συνιστάται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης μετά από 1 εβδομάδα, τουλάχιστον μηνιαίως στη συνέχεια και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η αντιυπερτασική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά ή να προσαρμόζεται ανάλογα. Η δόση θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, να μειώνεται ή να διακόπτεται οριστικά με βάση τη βαρύτητα της υπέρτασης που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gavreto (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Αυξήσεις τρανσαμινασών

Έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά αυξήσεων τρανσαμινασών, σε ασθενείς που έλαβαν pralsetinib σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ALT και AST θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη του Gavreto, κάθε 2 εβδομάδες κατά τους πρώτους 3 μήνες, στη συνέχεια μηνιαίως και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η θεραπεία με Gavreto θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, να μειώνεται ή να διακόπτεται οριστικά με βάση τη βαρύτητα της αύξησης τρανσαμινασών που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gavreto (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Αιμορραγικά συμβάντα

Σοβαρά, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων, αιμορραγικά συμβάντα μπορεί να συμβούν με το Gavreto. Σε ασθενείς με απειλητική για τη ζωή ή υποτροπιάζουσα σοβαρή αιμορραγία, το Gavreto θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Παράταση QT

Παράταση του διαστήματος QT έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν Gavreto σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gavreto, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν διάστημα QTc  $\leq 470$  ms και ηλεκτρολύτες ορού εντός φυσιολογικού εύρους. Η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησαιμία και η υπασβεστιαίμια θα πρέπει να διορθώνονται τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gavreto. Τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα (ΗΚΓ) και οι ηλεκτρολύτες

ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται στο τέλος της πρώτης εβδομάδας και του πρώτου μήνα της θεραπείας με Gavreto, και στη συνέχεια περιοδικά, όπως ενδείκνυται κλινικά, ανάλογα επίσης με την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου (π.χ. συνόδος διάρροια, έμετος, ναυτία, συγχωρηγούμενα φάρμακα).

Το pralsetinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό καρδιακών αρρυθμιών ή παράτασης του διαστήματος QT, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP 3A4 ή φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με παράταση του QT/QTc.

Το Gavreto μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή, τροποποίηση της δόσης ή οριστική διακοπή (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

Η συγχωρήγηση του Gavreto με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή συνδυαστικούς αναστολείς της P-gr και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, θα πρέπει να αποφεύγεται επειδή μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση του pralsetinib στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Η συγχωρήγηση του Gavreto με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται επειδή μπορεί να μειώσουν τη συγκέντρωση του pralsetinib στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.5).

#### Γονιμότητα και κύηση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gavreto και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση, οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες, ενώ λαμβάνουν Gavreto. Απαιτείται μια εξαιρετικά αποτελεσματική μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης για γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pralsetinib, επειδή το pralsetinib μπορεί να καταστήσει τα ορμονικά αντισυλληπτικά αναποτελεσματικά. Εάν μια ορμονική μέθοδος αντισύλληψης είναι αναπόφευκτη, τότε πρέπει να χρησιμοποιείται προφυλακτικό σε συνδυασμό με την ορμονική μέθοδο. Η αποτελεσματική αντισύλληψη πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

#### Έκδοχο νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι δηλαδή αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Τα *in vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι το pralsetinib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και μεταφέρεται μέσω της P-gr. Επομένως, οι επαγωγείς και οι αναστολείς των CYP3A4 και P-gr μπορεί να μεταβάλουν τις συγκεντρώσεις του pralsetinib στο πλάσμα.

#### Δραστικές ουσίες που μπορεί να έχουν κάποια επίδραση στο pralsetinib

#### *Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ή συνδυαστικοί αναστολείς της P-gr και ισχυροί αναστολείς του CYP3A4*

Η συγχωρήγηση του pralsetinib με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή συνδυαστικούς αναστολείς της P-gr και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του pralsetinib στο πλάσμα, κάτι που μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης και τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων

ενεργειών του pralsetinib. Η συγχορήγηση 200 mg pralsetinib άπαξ ημερησίως με ιτρακοναζόλη 200 mg άπαξ ημερησίως (έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A και της P-gr) αύξησε τη C<sub>max</sub> του pralsetinib κατά 84% και την AUC<sub>0-∞</sub> κατά 251%, συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση του pralsetinib.

Επομένως, η συγχορήγηση του pralsetinib με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή συνδυαστικούς αναστολείς της P-gr και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της ριτοναβίρης, της σακιναβίρης, της τελιθρομυκίνης, της κετοκοναζόλης, της ιτρακοναζόλης, της βορικοκοναζόλης, της ποσακοναζόλης, της νεφαζοδόνης, του γκρέιπφρουτ ή του νεραντζιού) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή συνδυαστικούς αναστολείς της P-gr και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 δεν μπορεί να αποφευχθεί, μειώστε την τρέχουσα δόση του pralsetinib (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4*

Η συγχορήγηση του pralsetinib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του pralsetinib στο πλάσμα, κάτι που μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του pralsetinib. Η συγχορήγηση 400 mg pralsetinib ως εφάπαξ δόση με ριφαμπίνη 600 mg άπαξ ημερησίως (έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4) μείωσε τη C<sub>max</sub> του pralsetinib κατά 30% και την AUC<sub>0-∞</sub> κατά 68%. Με βάση την φαρμακοκινητική (ΦΚ) ανάλυση πληθυσμού, οι ήπιοι επαγωγείς του CYP3A4 μείωσαν τις εκθέσεις στο pralsetinib, αλλά οι μειώσεις δεν ήταν κλινικά σημαντικές σε ασθενείς με MMKP. Επομένως, η συγχορήγηση του pralsetinib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της καρβαμαζεπίνης, της φαινοβαρβιτάλης, της φαινυτοΐνης, της ριφαμπουτίνης, της ριφαμπικίνης και του βαλσαμόχορτου (*Hypericum perforatum*)] θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, αυξήστε τη δόση του pralsetinib (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Ευαίσθητα υποστρώματα των CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gr, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 και MATE2-K με στενό θεραπευτικό δείκτη*

Η συγχορήγηση του pralsetinib μπορεί να μεταβάλλει την έκθεση ευαίσθητων υποστρωμάτων των ενζύμων CYP (CYP3A4, CYP2C9 και CYP2C8) και των μεταφορέων (P-gr, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 και MATE2-K). Θα πρέπει να αποφεύγονται φάρμακα υποστρώματα αυτών των ενζύμων CYP και των μεταφορέων με στενό θεραπευτικό δείκτη (συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της κυκλοσπορίνης, της πακλιταξέλης και της βαρφαρίνης).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το pralsetinib ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3).

Η κατάσταση εγκυμοσύνης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gavreto.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Gavreto (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gavreto και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Gavreto.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να επικοινωνούν αμέσως με τον επαγγελματία υγείας τους εάν μείνουν έγκυες ή εάν πιθανολογείται εγκυμοσύνη, κατά τη λήψη του Gavreto.



## Κύηση

Δε διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του pralsetinib σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Με βάση το μηχανισμό δράσης του και ευρήματα σε ζώα, το pralsetinib μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα.

Το Gavreto δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με pralsetinib.

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το pralsetinib ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στο θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gavreto και για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

## Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του pralsetinib στη γονιμότητα.

Με βάση μη κλινικά δεδομένα ασφάλειας, η γονιμότητα μπορεί να τεθεί σε κίνδυνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pralsetinib (βλ. παράγραφο 5.3). Οι άνδρες και οι γυναίκες θα πρέπει να αναζητήσουν συμβουλή για την αποτελεσματική διατήρηση της γονιμότητας πριν από τη θεραπεία.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Gavreto έχει ελάχιστη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων, καθώς οι ασθενείς ενδέχεται να αισθανθούν κόπωση κατά τη λήψη του Gavreto (βλ. παράγραφο 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αναιμία (47,2%), η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (46%), η ουδετεροπενία (43,9%), η δυσκοιλιότητα (41,9%), το μυοσκελετικό άλγος (39,8%), η κόπωση (37,3%), η λευκοπενία (35,4%), η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (33,9%) και η υπέρταση (33,0%). Οι πιο συχνές, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η πνευμονία (11,7%), η πνευμονίτιδα (5,3%) και η αναιμία (3,8%).

Με βάση τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν σχέσεις έκθεσης-απόκρισης για οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή 4 σε υψηλότερες εκθέσεις, με ταχύτερο χρόνο έναρξης για ανεπιθύμητες ενέργειες με αυξανόμενη έκθεση στο pralsetinib.

Μειώσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάστηκαν στο 41,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Gavreto. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκάλεσαν μειώσεις της δόσης ήταν η ουδετεροπενία (14,0%), η αναιμία (8,5%), η λεμφοπενία (5,3%), η πνευμονίτιδα (5,3%), η λευκοπενία (4,2%), η αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση αίματος (4,0%), η υπέρταση (4,0%) και η κόπωση (3,8%).

Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη σε 8,1% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Gavreto. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή του Gavreto ήταν η πνευμονία και η πνευμονίτιδα (1,9% έκαστη).

### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πληθυσμός ασφάλειας περιλαμβάνει συνολικά 528 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 281 ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ, καθώς και ασθενείς με άλλους συμπαγείς όγκους (συμπεριλαμβανομένου του θετικού στη σύντηξη RET καρκίνου του θυρεοειδούς και του θετικού στη μετάλλαξη RET μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς), οι οποίοι έλαβαν pralsetinib σε δόση έναρξης 400 mg, βλ. παράγραφο 5.1. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας στις διάφορες ενδείξεις.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Gavreto στη δοκιμή ARROW παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 3), σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα και τη συχνότητα κατά MedDRA.

Οι συχνότητες ορίζονται με βάση την παρακάτω σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1,000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10,000$  έως  $< 1/1,000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10,000$ ) και άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας συχνότητας και βαρύτητας.

**Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 400 mg Gavreto στη δοκιμή ARROW (N=528)**

Κατηγορία οργανικού συστήματος/ Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κατηγορία συχνότητας	Όλοι οι βαθμοί %	Βαθμοί 3-4 %
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Πνευμονία <sup>1</sup>	Πολύ συχνές	17,4	10,2
Ουρολοίμωξη		12,7	3,8
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Αναμία <sup>2</sup>	Πολύ συχνές	47,2	17,6
Ουδετεροπενία <sup>3</sup>		43,9	20,1
Λευκοπενία <sup>4</sup>		35,4	8,3
Λεμφοπενία <sup>5</sup>		22,3	14,2
Θρομβοπενία <sup>6</sup>		18,8	4,7
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
Υπασβεστιαμία	Πολύ συχνές	20,6	3,6
Υπερφωσφαταιμία		17,8	0,2
Υπολευκωματιναιμία		11,6	-
Υποφωσφαταιμία		10,4	5,5
Υπονατριάμια		10,2	4,2
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Διαταραχή γεύσης <sup>7</sup>	Πολύ συχνές	15,9	-
Κεφαλαλγία <sup>8</sup>		15,7	0,4
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Υπέρταση <sup>9</sup>	Πολύ συχνές	33,0	16,1
Αιμορραγία <sup>10</sup>		18,8	3,0
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>			
Βήχας <sup>11</sup>	Πολύ συχνές	23,7	0,6
Δύσπνοια		16,9	2,1
Πνευμονίτιδα <sup>12</sup>		11,6	3,0
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>			
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	41,9	0,6
Διάρροια		29,4	2,8
Ξηροστομία		15,9	-

Ναυτία		15,9	0,2
Κοιλιακό άλγος <sup>13</sup>		15,3	1,3
Έμετος		12,3	1,1
Στοματίτιδα <sup>14</sup>	Συχνές	6,8	1,3
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη*	Πολύ συχνές	46,0	5,7
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη*		33,9	4,2
Υπερχολερυθραιμία <sup>15</sup>		13,4	1,3
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού</b>			
Εξάνθημα <sup>16</sup>	Πολύ συχνές	17,2	-
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Μυοσκελετικό άλγος <sup>17</sup>	Πολύ συχνές	39,8	2,1
Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη		16,3	6,4
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Κόπωση <sup>18</sup>	Πολύ συχνές	37,3	4,0
Οίδημα <sup>19</sup>		28,2	0,2
Πυρεξία		25,2	1,1
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
Παράταση QT <sup>20</sup>	Συχνές	5,1	0,4
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Πολύ συχνές	22,3	0,4
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Πολύ συχνές	10,4	1,1

<sup>1</sup> περιλαμβάνει πνευμονία, πνευμονία από pneumocystis jirovecii, πνευμονία από κυτταρομεγαλοϊό, άτυπη πνευμονία, λοίμωξη του πνεύμονα, βακτηριακή πνευμονία, πνευμονία από αιμόφιλο, πνευμονία από ιό γρίπης, πνευμονία από στρεπτόκοκκο, πνευμονία από μοραξέλλα, πνευμονία από σταφυλόκοκκο, πνευμονία από ψευδομονάδα, πνευμονία από άτυπα μυκοβακτηρίδια, πνευμονία από λεγιονέλλα

<sup>2</sup> περιλαμβάνει αναιμία, μειωμένο αιματοκρίτη, μειωμένο αριθμό ερυθροκυττάρων, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, απλαστική αναιμία

<sup>3</sup> περιλαμβάνει μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων, ουδετεροπενία

<sup>4</sup> περιλαμβάνει μειωμένο αριθμό λευκοκυττάρων, λευκοπενία

<sup>5</sup> περιλαμβάνει λεμφοπενία, μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων

<sup>6</sup> περιλαμβάνει θρομβοπενία, μειωμένο αριθμός αιμοπεταλίων

<sup>7</sup> περιλαμβάνει αγγεισία, δυσγευσία

<sup>8</sup> περιλαμβάνει κεφαλαλγία, κεφαλαλγία από τάση

<sup>9</sup> περιλαμβάνει υπέρταση, αυξημένη αρτηριακή πίεση

<sup>10</sup> περιλαμβάνει 39 προτεινόμενους όρους από το SMQ Haemorrhage (εκτός εργαστηριακών όρων), με εξαίρεση όρους που σχετίζονται με επεμβατική χορήγηση φαρμάκων, όρους που σχετίζονται με ρήξη, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, όρους που σχετίζονται με μετατραυματικές αιμορραγίες και αιμορραγικούς όρους που σχετίζονται με κύηση, τοκετό ή νεογνό

<sup>11</sup> περιλαμβάνει βήχα, παραγωγικό βήχα

<sup>12</sup> περιλαμβάνει πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια

<sup>13</sup> περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας

<sup>14</sup> περιλαμβάνει στοματίτιδα, αφθώδες έλκος

<sup>15</sup> περιλαμβάνει αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, υπερχολερυθριναιμία, αυξημένη χολερυθρίνη συζευγμένη, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος μη συζευγμένη

<sup>16</sup> περιλαμβάνει εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ερύθημα, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα ερυθματώδες

<sup>17</sup> περιλαμβάνει μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, αυχενάλγία, μυοσκελετικό άλγος, οσφυαλγία, οστικό άλγος, άλγος στη σπονδυλική στήλη, μυοσκελετική δυσκαμψία

<sup>18</sup> περιλαμβάνει εξασθένιση, κόπωση

<sup>19</sup> περιλαμβάνει οίδημα, διογκωμένο πρόσωπο, περιφερική διόγκωση, περιφερικό οίδημα, οίδημα προσώπου, περικκογχικό οίδημα, οίδημα βλεφάρου, γενικευμένο οίδημα, διόγκωση, εντοπισμένο οίδημα

<sup>20</sup> περιλαμβάνει παράταση QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, σύνδρομο μακρού QT

\* επιπλέον, αναφέρθηκαν αυξημένες τρανσαμινάσες 3,0% (0,6% Βαθμών 3-4)

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### Πνευμονίτιδα/Διάμεση Πνευμονοπάθεια

Πνευμονίτιδα και διάμεση πνευμονοπάθεια παρουσιάστηκαν στο 11,6% των 528 ασθενών με MMKP ή με άλλους συμπαγείς όγκους, που εντάχθηκαν στη Μελέτη ARROW, οι οποίοι έλαβαν Gavreto (βλ. παράγραφο 4.4). Μεταξύ των ασθενών που είχαν πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 15,6 εβδομάδες.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες πνευμονίτιδας/διάμεσης πνευμονοπάθειας αναφέρθηκαν στο 5,3% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων Βαθμού 3 (2,5%), Βαθμού 4 (0,6%) και ενός θανατηφόρου (Βαθμού 5) συμβάντος (0,2%).

Σε κλινικές δοκιμές, η πλειοψηφία των ασθενών με Βαθμού 1 ή Βαθμού 2 πνευμονίτιδα ήταν ικανοί να συνεχίσουν τη θεραπεία χωρίς υποτροπιάζουσα πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια, μετά από προσωρινή διακοπή της δόσης και μείωση της δόσης. Προσωρινή διακοπή της δόσης συνέβη σε 8,9%, μείωση της δόσης σε 5,3% και οριστική διακοπή της δόσης σε 1,9% των ασθενών, λόγω διάμεσης πνευμονοπάθειας/πνευμονίτιδας. Ο διάμεσος χρόνος έως την αποδρομή ήταν 3,7 εβδομάδες.

### Υπέρταση

Υπέρταση (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης αρτηριακής πίεσης) εμφανίστηκε στο 33,0% των 528 ασθενών με MMKP ή με άλλους συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων Βαθμού  $\leq 2$  στο 16,9% και Βαθμού 3 στο 16,1% των ασθενών. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα Βαθμού 4 ή Βαθμού 5. Μεταξύ των ασθενών που είχαν υπέρταση, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,1 εβδομάδες.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες υπέρτασης αναφέρθηκαν σε 1,3% των ασθενών (όλα συμβάντα Βαθμού 3).

Προσωρινή διακοπή της δόσης συνέβη σε 7,4% των ασθενών, μείωση της δόσης σε 4,0% και ένας ασθενής (0,2%) χρειάστηκε οριστική διακοπή της δόσης. Ο διάμεσος χρόνος έως την αποδρομή ήταν 3,1 εβδομάδες.

### Αυξήσεις τρανσαμινασών

Αυξημένη AST εμφανίστηκε στο 46,0% των 528 ασθενών, συμπεριλαμβανομένου Βαθμού 3 ή 4 στο 5,7% των ασθενών. Αυξημένη ALT εμφανίστηκε στο 33,9% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων Βαθμού 3 ή 4 στο 4,2% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση αυξημένης AST ήταν 2,1 εβδομάδες και αυξημένης ALT ήταν 3,1 εβδομάδες.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένης AST και ALT αναφέρθηκαν έκαστες σε 0,6% όλων των ασθενών.

Προσωρινή διακοπή της δόσης λόγω αυξημένης AST ή ALT εμφανίστηκε σε 4,4% και 3,4% των ασθενών, αντίστοιχα και μείωση της δόσης σε 1,3% και για τα δύο συμβάντα. Κανένας ασθενής δε χρειάστηκε οριστική διακοπή της δόσης. Ο διάμεσος χρόνος έως την αποδρομή ήταν 5,3 και 4,1 εβδομάδες για αυξημένη AST και ALT, αντίστοιχα.

### Αιμορραγικά συμβάντα

Αιμορραγικά συμβάντα εμφανίστηκαν στο 18,8% των 528 ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων Βαθμού 3 σε 2,8% των ασθενών και ενός Βαθμού 4 ή θανατηφόρου (Βαθμού 5) συμβάντος, που έκαστο συνέβη σε έναν ασθενή (0,2%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αιμορραγίας αναφέρθηκαν στο 3,2% των ασθενών.

Δεκατέσσερις ασθενείς (2,7%) χρειάστηκαν προσωρινή διακοπή της δόσης και μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της δόσης λόγω αιμορραγίας, που έкаστο συνέβη σε έναν ασθενή.

### Παράταση QT

Η παράταση του QT εμφανίστηκε στο 5,1% των 528 ασθενών με ΜΜΚΠ ή άλλους συμπαγείς όγκους. Σε 2 ασθενείς (0,4%) το συμβάν αξιολογήθηκε ως σοβαρό. Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνισε μη σοβαρά συμβάντα - δηλαδή Βαθμού 1, σε 21 (4,0%) και Βαθμού 2, σε 4 ασθενείς (0,8%). Δύο ασθενείς (0,4%) παρουσίασαν συμβάντα Βαθμού 3 παρατεταμένου QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, τα οποία επιλύθηκαν. Δεν υπήρξε απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρος παράταση του QT. Τρεις ασθενείς (0,6%) είχαν ένα συμβάν που δεν επιλύθηκε κατά τη διακοπή συλλογής των δεδομένων. Μειώσεις της δόσης ή προσωρινές διακοπές απαιτήθηκαν σε δυο ασθενείς με παρατεταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, έκαστες. Κανένα συμβάν παράτασης QT δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή του pralsetinib.

### Λοιμώξεις

Λοιμώξεις παρουσιάστηκαν συχνά στο 57,2% των 528 ασθενών κατά τη διάρκεια του μέσου χρόνου θεραπείας των 9,5 μηνών. Συχνότερα (>10%), αναφέρθηκαν οι προτιμώμενοι όροι πνευμονίας και ουρολοίμωξης (14,2% και 12,7%, αντίστοιχα). Η πλειονότητα των λοιμώξεων ήταν ήπιες (Βαθμού 1 ή 2) και επιλύθηκαν· σοβαρή λοίμωξη (Βαθμού  $\geq 3$ ) εμφανίστηκε στο 23,5% των ασθενών (θανατηφόρα συμβάντα αναφέρθηκαν στο 1,9%).

Λοιμώξεις που αναφέρθηκαν ως σοβαρές εμφανίστηκαν στο 24,2% των ασθενών. Ο πιο συνηθισμένος (>2%) προτιμώμενος όρος σοβαρής λοίμωξης ήταν η πνευμονία (9,8%), ακολουθούμενη από την ουρολοίμωξη (3,4%) και τη σήψη (2,8%). Η πλειονότητα των ασθενών που παρουσίασαν σήψη είχαν ταυτόχρονη πνευμονία ή ουρολοίμωξη.

Οριστική διακοπή της δόσης λόγω λοίμωξης εμφανίστηκε στο 19,5% των ασθενών [κυρίως λόγω των προτιμώμενων όρων της πνευμονίας (6,8%) και της ουρολοίμωξης (2,7%)]. Η δόση μειώθηκε λόγω λοιμώξεων στο 3,2% των ασθενών [κυρίως λόγω του προτιμώμενου όρου πνευμονίας (1,9%)]. Οριστική διακοπή της θεραπείας απαιτήθηκε στο 3,4% των ασθενών λόγω λοιμώξεων [κυρίως λόγω του προτιμώμενου όρου της πνευμονίας (1,7%)].

### Ηλικιωμένοι

Στην ARROW (N = 528), το 37,8% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς (<65), περισσότεροι ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της δόσης (25,8% έναντι 13,4%). Από τα συχνά αναφερόμενα συμβάντα με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε ηλικιωμένους ασθενείς ( $\geq 65$ ), η υπέρταση έχει τη μεγαλύτερη διαφορά σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας < 65 ετών. Ωστόσο, η υπέρταση αναμένεται επίσης να εμφανίζεται συχνότερα στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ανέφεραν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου, σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς (87,1% έναντι 72,3%).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Συμπτώματα

Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας στις κλινικές δοκιμές με το pralsetinib. Η μέγιστη δόση του pralsetinib που μελετήθηκε κλινικά ήταν τα 600 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε αυτήν τη δόση ήταν συνεπείς με το προφίλ ασφάλειας στα 400 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.8).

### Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με Gavreto. Σε περίπτωση πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας, το Gavreto θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να ξεκινά υποστηρικτική φροντίδα. Με βάση τον μεγάλο όγκο κατανομής του pralsetinib και την εκτεταμένη πρόσδεση σε πρωτεΐνες, η αιμοδιάλυση είναι απίθανο να προκαλέσει σημαντική απομάκρυνση του pralsetinib.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX23.

### Μηχανισμός δράσης

Το pralsetinib είναι ένας ισχυρός αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης που στοχεύει εκλεκτικά στις ογκογονικές συντήξεις του RET (KIF5B-RET και CCDC6-RET). Στον ΜΜΚΠ, οι συντήξεις του RET είναι μία από τις κύριες οδηγούς μεταλλάξεις. *In vitro*, το pralsetinib ανέστειλε ποικίλες ογκογονικές συντήξεις RET πιο ισχυρά σε σχέση με μη στοχευόμενες κινάσες, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις (π.χ. 81 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σε σχέση με το VEGFR2). Το pralsetinib επέδειξε αντικαρκινική δράση σε μοντέλα κυτταρικών καλλιιεργειών και μοντέλα εμφύτευσης όγκων σε ζώα αντιπροσωπευτικά για πολλαπλούς τύπους όγκων που έφεραν ογκογονικές συντήξεις του RET (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

#### Καρδιακή Ηλεκτροφυσιολογία

Η δυνατότητα του pralsetinib για παράταση του διαστήματος QT αξιολογήθηκε σε 34 ασθενείς με θετικούς στη σύντηξη RET συμπαγείς όγκους, στους οποίους χορηγήθηκαν 400 mg άπαξ ημερησίως, σε μια επίσημη υπομελέτη ηλεκτροκαρδιογραφήματος.

Σε ασθενείς που λάμβαναν pralsetinib στη μελέτη ARROW, αναφέρθηκε παράταση του QT (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, ενδέχεται να απαιτείται προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με pralsetinib (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Gavreto μελετήθηκε σε ασθενείς με θετικό στη σύντηξη RET, προχωρημένο ΜΜΚΠ στη Μελέτη BLU-667-1101 (ARROW), μια πολυκεντρική, μη τυχαίοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολλαπλών κοορτών, φάσης I/II κλινική δοκιμή. Η μελέτη ενέταξε, σε χωριστές κοόρτες, ασθενείς με θετικό στη σύντηξη RET, προχωρημένο ΜΜΚΠ, που είχαν παρουσιάσει πρόοδο νόσου μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, καθώς και ασθενείς που είχαν παρουσιάσει πρόοδο νόσου μετά από άλλη πρότερη θεραπεία εκτός πλατίνας ή ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Η μελέτη βρισκόταν σε εξέλιξη κατά τον χρόνο της έγκρισης.

Όλοι οι ασθενείς με ΜΜΚΠ ήταν απαραίτητο να έχουν τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο, με μετρήσιμη νόσο με βάση τα κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους (RECIST) έκδοσης 1.1. (v1.1) και να έχουν μια σύντηξη RET, όπως προσδιορίζεται από τοπική εξέταση [Αλληλούχηση Επόμενης Γενιάς (Next Generation Sequencing, NGS), φθορίζων in situ υβριδισμό (fluorescence in situ hybridization, FISH), άλλη εξέταση]. Εντάχθηκαν ασθενείς με ασυμπτωματικές μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένων ασθενών με σταθερή ή μειούμενη χρήση στεροειδών εντός 2 εβδομάδων πριν από την ένταξη στη μελέτη. Το πρωτόκολλο απέκλεισε ασθενείς με γνωστή κύρια οδηγό μετάλλαξη άλλη εκτός από συντήξεις RET, ασθενείς με ιστορικό συνδρόμου παρατεταμένου QT ή Torsades de pointes ή οικογενειακό ιστορικό συνδρόμου παρατεταμένου QT, κλινικά συμπτωματική πνευμονίτιδα και οποιαδήποτε προηγούμενη ή συνεχιζόμενη κλινικά σημαντική ιατρική κατάσταση που θα μπορούσε να επηρεάσει την ασφάλεια του ασθενούς.

Το πρωτεύον μέτρο έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό ολικής ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1, όπως αξιολογήθηκε από την Τυφλή Κεντρική Ανεξάρτητη Αξιολόγηση (Blinded Independent Central Review, BICR). Δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβαναν τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και την ολική επιβίωση (OS).

#### Συνολικός πληθυσμός με θετικό στη σύντηξη RET ΜΜΚΠ

Ο πληθυσμός αποτελεσματικότητας αποτελούνταν από 233 ασθενείς με θετικό στη σύντηξη RET, προχωρημένο ΜΜΚΠ που είχαν λάβει θεραπεία με δόση έναρξης 400 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως, συμπεριλαμβανομένων 75 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και 136 που είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Από την τελευταία ημερομηνία συλλογής (cut-off) δεδομένων, η διάμεση παρακολούθηση ήταν 17,1 μήνες.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά στο σύνολο των 233 ασθενών ήταν: 52,4% γυναίκες, 51,9% Λευκοί, 39,5% Ασιάτες, 3,9% Ισπανόφωνοι/Λατίνοι, και η διάμεση ηλικία ήταν τα 60,0 έτη (εύρος: 26 έως 87) με το 37,8% ηλικίας  $\geq$  65 ετών. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG κατά την αρχική αξιολόγηση 0 (33,5%) ή 1 (63,9%), είχαν μεταστατική νόσο (97,4%), δεν είχαν καπνίσει ποτέ (62,2%) ή ήταν πρώην καπνιστές (33,5%) και είχαν αδenoκαρκίνωμα (96,1%). Ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων παρατηρήθηκε σε 37,3% των ασθενών. Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (N=136), είχαν λάβει μία διάμεσο 2 προηγούμενων γραμμών θεραπείας (εύρος: 1-8). Επιπλέον της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, το 40,4% έλαβε αναστολείς αντι-PD-1/PD-L1, το 27,9% έλαβε αναστολείς πολλαπλών κινασών (MKIs) και το 47,8% έλαβε προηγούμενη ακτινοθεραπεία. 21,3% των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία (N=75) έλαβε προηγούμενη ακτινοθεραπεία. Οι συντήξεις του RET ανιχνεύθηκαν στο 79,4% των ασθενών χρησιμοποιώντας NGS (42,9% δείγματα όγκων, 15,9% δείγματα αίματος ή πλάσματος, 20,6% άγνωστα), το 18,0% χρησιμοποιώντας FISH και το 2,6% χρησιμοποιώντας άλλες μεθόδους. Οι πιο συχνοί εταίροι σύντηξης RET ήταν το KIF5B (70,4%) και το CCD6 (17,6%).

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση ήταν 1,8 μήνες για το συνολικό πληθυσμό (εύρος: 0,9-11,4 μήνες), καθώς και για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία με πλατίνα (εύρος: 1,3-11,4 μήνες) και για μη προθεραπευμένους ασθενείς (εύρος: 0,9-6,1 μήνες).

**Πίνακας 4: Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για θετικό σε σύντηξη RET, προχωρημένο MMKP (ARROW) (πληθυσμός αποτελεσματικότητας)**

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Συνολικά (N=233)	Προθεραπευμένοι με χημειοθεραπεία με πλατίνα (N=136)	Προθεραπευμένοι με συστηματική θεραπεία εκτός πλατίνας (N=22)	Μη προθεραπευμένοι (N=75)
Ποσοστό ολικής ανταπόκρισης (ORR) <sup>a</sup> (95% CI)	64,4% (57,9%, 70,5%)	58,8% (50,1%, 67,2%)	72,7% (49,8%, 89,3%)	72,0% (60,4%, 81,8%)
Πλήρης ανταπόκριση, n (%)	11 (4,7)	7 (5,1)	0	4 (5,3)
Μερική ανταπόκριση, n (%)	139 (59,7)	73 (53,7)	16 (72,7)	50 (66,7)
<b>Διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR)</b>	<b>N=150</b>	<b>N=80</b>	<b>N=16</b>	<b>N=54</b>
DOR, διάμεση (95% CI) σε μήνες	22,3 (14,7, ΔΕ)	22,3 (15,1, ΔΕ)	ΔΕ (9,2, ΔΕ)	ΔΕ (9,0, ΔΕ)
Ασθενείς με DOR ≥ 6-μήνες <sup>b</sup> , %	68,0%	73,8%	81,3%	55,6%

ΔΕ=Δεν επετεύχθη

<sup>a</sup> Επιβεβαιωμένο ποσοστό ολικής ανταπόκρισης, όπως αξιολογήθηκε από την BICR

<sup>b</sup> Υπολογισμένο χρησιμοποιώντας την αναλογία των ανταποκριθέντων με μια παρατηρούμενη διάρκεια ανταπόκρισης τουλάχιστον 6 μηνών ή μεγαλύτερη

Το ORR και η διάμεση DOR για τους 233 ασθενείς με θετικό στη σύντηξη *RET*, προχωρημένο MMKP στον πληθυσμό αποτελεσματικότητας ήταν 64,4% (95% CI: 57,9, 70,5) και 22,3 μήνες (95% CI: 14,7, ΔΕ), αντίστοιχα.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με εταίρο σύντηξης KIF5B ή CCDC6. Τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά BICR ήταν: ORR = 67,7% (95% CI: 59,9, 74,8) σε 164 ασθενείς με εταίρο σύντηξης KIF5B και ORR = 68,3% (95% CI: 51,9, 81,9) σε 41 ασθενείς με εταίρο σύντηξης CCDC6.

Το ενδοκρανιακό ORR που αξιολογήθηκε από την BICR ήταν 70,0% (95% CI: 34,8, 93,3) σε 10 ασθενείς αξιολογήσιμους ως προς την ανταπόκριση, με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την αρχική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένων 3 ασθενών με πλήρη ανταπόκριση. Όλοι οι ασθενείς είχαν συρρίκνωση της εγκεφαλικής εστίας-στόχου με τη θεραπεία με pralsetinib.

#### Πληθυσμός ηλικιωμένων

Στην ARROW (N=528), το 37,8% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Gavreto σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα (μικροκυτταρικός και μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

#### Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους».



Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η  $C_{max}$  και η AUC του pralsetinib αυξήθηκαν χωρίς συνέπεια στο εύρος δόσης από 60 mg έως 600 mg άπαξ ημερησίως (0,15 έως 1,5 φορές η συνιστώμενη δόση) ή φαρμακοκινητική ήταν γραμμική στο εύρος δόσης από 200mg και 400mg σε υγιείς εθελοντές. Οι συγκεντρώσεις του pralsetinib στο πλάσμα επήλθαν σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε 3 έως 5 ημέρες.

Στη συνιστώμενη δοσολογία των 400 mg άπαξ ημερησίως, υπό συνθήκες νηστείας, η μέση  $C_{max}$  του pralsetinib σε σταθερή κατάσταση ήταν 2.830 ng/mL και η μέση επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC<sub>0-24h</sub>) σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 43.900 h•ng/mL. Η μέση αναλογία συσσώρευσης ήταν ~2-πλάσια μετά την επαναλαμβανόμενη δοσολογία.

### Απορρόφηση

Ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση ( $T_{max}$ ) κυμάνθηκε από 2,0 έως 4,0 ώρες μετά από μεμονωμένες δόσεις pralsetinib 60 mg έως 600 mg (0,15 έως 1,5 φορές η εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του pralsetinib δεν έχει καθοριστεί.

### Επίδραση της τροφής

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 200 mg Gavreto μαζί με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά (περίπου 800 έως 1000 θερμίδες με 50 έως 60% θερμίδες από λιπαρά), η μέση (90% CI)  $C_{max}$  του pralsetinib αυξήθηκε κατά 104% (65%, 153%), η μέση (90% CI) AUC<sub>0-∞</sub> αυξήθηκε κατά 122% (96%, 152%), και η διάμεση  $T_{max}$ , καθυστέρησε από 4 έως 8,5 ώρες, συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας.

### Κατανομή

Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής του pralsetinib είναι 3,8 L/kg (268 L). Η δέσμευση του pralsetinib στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 97,1% και είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης. Η αναλογία αίματος προς πλάσμα είναι 0,6 έως 0,7.

### Βιομετασχηματισμός

Το pralsetinib μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα CYP3A4 και UGT1A4 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP2D6 και το CYP1A2 *in vitro*.

Μετά από μία εφάπαξ δόση από του στόματος περίπου 310 mg ραδιοσημασμένου pralsetinib σε υγιή άτομα, οι μεταβολίτες του pralsetinib από την οξείδωση (M531, M453, M549b) και τη γλυκουρονίδωση (M709) ανιχνεύθηκαν σε μικρές ποσότητες έως ίχνη (~ 5%).

### Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής του pralsetinib στο πλάσμα ήταν 14,7 ώρες μετά από εφάπαξ δόση pralsetinib 400 mg (η συνιστώμενη δόση) και 22,2 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις pralsetinib 400mg.

Η μέση φαινομενική κάθαρση από του στόματος του pralsetinib σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 9,1 L/h.

Μετά από μία εφάπαξ δόση ραδιοσημασμένου pralsetinib από του στόματος σε υγιή άτομα, το 72,5% της ραδιοσημασμένης δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (66% ως αμετάβλητο) και το 6,1% στα ούρα (4,8% ως αμετάβλητο).

### Αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα CYP

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το pralsetinib είναι ένας χρονο-εξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A4/5 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Το pralsetinib μπορεί να έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει ή να επάγει τα CYP2C8, CYP2C9 και CYP3A4/5 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

### Αλληλεπιδράσεις με πρωτεΐνες μεταφοράς

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το pralsetinib μπορεί να έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει τα P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 και MATE2-K σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Το pralsetinib είναι ένα υπόστρωμα της P-gp. (βλ. παράγραφο 4.5).

### In vitro μελέτες με μεταφορείς φαρμάκων

*In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι το pralsetinib μπορεί να είναι ένα πιθανό υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και του BCRP σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του pralsetinib με βάση την ηλικία (19 έως 87 ετών), το φύλο, τη φυλή (Λευκή, Μαύρη ή Ασιατική), το σωματικό βάρος (34,9 έως 128 kg), την ήπια έως μέτρια ( $CL_{CR}$  30 έως 89 mL/min, εκτιμώμενη με βάση την Cockcroft-Gault) νεφρική δυσλειτουργία ή την ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη  $\leq$  ULN και AST  $>$  ULN ή ολική χολερυθρίνη  $>$  1 έως 1,5 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST). Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας ( $CL_{CR}$  15 έως 29 mL/min), της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ( $CL_{CR} <$  15 mL/min) ή της μέτριας έως σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (ολική χολερυθρίνη  $>$  1,5 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) στη φαρμακοκινητική του pralsetinib είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.2). Ως εκ τούτου, δεν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης στους προαναφερθέντες ειδικούς πληθυσμούς.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες διάρκειας έως και 13 εβδομάδων σε επίμυς και πιθήκους *cynomolgus*, τα κύρια ευρήματα, σε εκθέσεις παρόμοιες με τις ανθρώπινες εκθέσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση (AUC) στα 400 mg άπαξ ημερησίως, σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ, περιλάμβαναν δυσπλασία του σώματος στον επίμυ (2 φορές το περιθώριο) και αιματολογικές επιδράσεις (1 φορά το περιθώριο) και στα δύο είδη. Επιπρόσθετα ανεπιθύμητα ευρήματα σε υψηλότερες εκθέσεις περιλαμβάνουν εκφυλιστικές αλλαγές στα αρσενικά και θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα (2 φορές το περιθώριο) και αυξήσεις του φωσφόρου αίματος με αντίστοιχη μεταλλοποίηση σε μαλακούς ιστούς στους επίμυς ( $\geq$  2 φορές το περιθώριο) και αιμορραγία του μυοκαρδίου στους επίμυς (4,4 φορές το περιθώριο). Αύξηση της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε στους επίμυς μετά από εφάπαξ δόση 25 mg/kg (2 φορές). Το επίπεδο χωρίς-παρατηρούμενη-δυσμενή επίδραση (NOAEL) του pralsetinib στις μελέτες 13 εβδομάδων ήταν 10 mg/kg/ημέρα και στα δύο είδη, που αντιστοιχούσαν σε περιθώρια έκθεσης (AUC) 1 φοράς σε σχέση με τις ανθρώπινες εκθέσεις.

Όσον αφορά την τοπική έκθεση και την τοξικότητα, δεν υπήρχαν ενδείξεις γαστρεντερικής διαταραχής σε κανένα από τα είδη έως τη δόση NOAEL των 10 mg/kg (0,9 φορές το ανθρώπινο περιθώριο). Σε υψηλότερες δόσεις σε πιθήκους, παρατηρήθηκαν γαστρεντερικά έλκη και αιμορραγία.

### Εμβρυοτοξικότητα/Τερατογόνος δράση

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης, η χορήγηση του pralsetinib στους επίμυς κατά τη διάρκεια της περιόδου της οργανογένεσης ήταν τερατογόνος και εμβρυοτοξική, σε εκθέσεις κάτω από την ανθρώπινη κλινική έκθεση στη σταθεροποιημένη κατάσταση (AUC) σε μια δόση 400 mg άπαξ ημερησίως. Οι δυσπλασίες, συμπεριλαμβανομένων των σπλαγχνικών (κυρίως νεφρών και μήτρας) και

των σκελετικών (σπονδύλων, πλευρών, πλευρικών χόνδρων και κεντρικών σπονδυλικών ανωμαλιών) παρατηρήθηκαν περίπου σε 0,2 φορές την ανθρώπινη έκθεση. Η απώλεια μετά την εμφύτευση εμφανίστηκε σε 0,5 φορές της ανθρώπινης έκθεσης και αυξήθηκε σε 100% συχνότητα εμφάνισης σε 1,5 φορές της ανθρώπινης έκθεσης.

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μια ειδική μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης που διεξήχθη σε αρσενικούς επίμυς που έλαβαν θεραπεία, οι οποίοι ζευγαρώθηκαν με θηλυκούς επίμυς που έλαβαν θεραπεία, το pralsetinib δεν είχε επίδραση στην απόδοση του αρσενικού ή του θηλυκού ζευγαρώματος ή στην ικανότητα να μείνει έγκυος. Ωστόσο, σε συνέπεια με τα ευρήματα της τοξικολογικής μελέτης ανάπτυξης εμβρύου, υπήρχε απώλεια μετά την εμφύτευση σε δόσεις τόσο χαμηλές όσο 5 mg/kg [περίπου 0,3 φορές της ανθρώπινη έκθεσης (AUC) στην κλινική δόση των 400 mg με βάση τοξικοκινητικά δεδομένα από τοξικολογική μελέτη 13 εβδομάδων σε επίμυς]. Στο επίπεδο δόσης των 20 mg/kg (περίπου 2,5-3,6 φορές της ανθρώπινης έκθεσης), το 82% των θηλυκών επίμυων είχε απορροφήσει πλήρως τις γέννες, με 92% απώλεια μετά την εμφύτευση (πρώιμες απορροφήσεις).

Σε μια τοξικολογική μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων 13 εβδομάδων, οι αρσενικοί επίμυες έδειξαν μικροσκοπικές ενδείξεις σωληναριακής εκφύλισης/ατροφίας στους όρχεις, με δευτεροπαθή κυτταρικά συγκρίματα και μείωση του σπέρματος στον αυλό της επιδιδυμίδας, που αντιστοιχούσαν σε χαμηλότερα μέσα βάρη όρχεων και επιδιδυμίδας και αδρές παρατηρήσεις μαλακών και μικρών όρχεων. Οι θηλυκοί επίμυες έδειξαν εκφύλιση του ωχρού σωματίου στην ωοθήκη. Και για τα δύο φύλα, αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις pralsetinib  $\geq 10$  mg/kg/ημέρα, περίπου 0,9 φορές της ανθρώπινης έκθεσης, βάσει της AUC, στην κλινική δόση των 400 mg. Δεν σημειώθηκε κανένα εύρημα στα αναπαραγωγικά όργανα σε μια τοξικολογική μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων 13 εβδομάδων σε πιθήκους, σε επίπεδα δόσης έως και 10 mg/kg/ημέρα (περίπου 1 φορά την ανθρώπινη έκθεση στην ημερήσια δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως).

#### Γονοτοξικότητα και καρκινογόνος δράση

Το pralsetinib δεν ήταν μεταλλαξιγόνο *in vitro* στη δοκιμασία αντίστροφης βακτηριακής μετάλλαξης (Ames) και ήταν επίσης αρνητικό σε δοκιμασίες μικροπυρήνων *in vitro* εκτροπής χρωμοσωμάτων ανθρώπινου λεμφοκυττάρου και *in vivo* δοκιμές μικροπυρήνων μυελού οστών επίμυος.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης με το pralsetinib.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο καψακίου

Υπρομελλόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Προζελατινοποιημένο άμυλο

Όξινο ανθρακικό νάτριο

Κιτρικό οξύ

Μαγνήσιο στεατικό

#### Κέλυφος του καψακίου

Κυανό (E133)

Υπρομελλόζη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Μελάνι εκτύπωσης  
Κόμμεα λάκκας  
Προπυλενογλυκόλη (E1520)  
Καλίου υδροξειδίο  
Τιτανίου διοξειδίο (E171)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 έτη.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ανθεκτικό στα παιδιά (πολυπροπυλένιο) και επένδυση επαγωγικής σφράγισης αλουμινίου και φακελίσκο με αποξηραντικό (γέλη πυριτίου).

Συσκευασίες: 60, 90 ή 120 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Νοεμβρίου 2021

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Για να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του pralsetinib στη θεραπεία ενήλικων ασθενών με θετικό στη σύντηξη RET, προχωρημένο ΜΜΚΠ, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει τα αποτελέσματα αξιολογήσιμων ως προς την αποτελεσματικότητα ασθενών (περίπου 116 μη προθεραπευμένων ασθενών με ΜΜΚΠ και επιπλέον παρακολούθησης των 136 προθεραπευμένων με πλατίνα ασθενών με ΜΜΚΠ) της μελέτης BLU-667-1101, μιας Μελέτης Φάσης 1/2 του pralsetinib σε ασθενείς με καρκίνο θυρεοειδούς, ΜΜΚΠ και άλλους προχωρημένους συμπαγείς όγκους.	31 Δεκεμβρίου 2022
Για να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του pralsetinib στη θεραπεία ενήλικων ασθενών με θετικό στη σύντηξη RET, προχωρημένο ΜΜΚΠ, ο ΚΑΚ θα υποβάλλει τα αποτελέσματα της μελέτης BLU-667-2303, μιας τυχαιοποιημένης, ανοιχτής επισήμανσης, Φάσης 3 Μελέτης του pralsetinib έναντι της καθιερωμένης φροντίδας για θεραπεία πρώτης γραμμής θετικού στη σύντηξη RET, μεταστατικού ΜΜΚΠ.	31 Δεκεμβρίου 2026



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Gavreto 100 mg σκληρά καψάκια  
pralsetinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg pralsetinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 σκληρά καψάκια  
90 σκληρά καψάκια  
120 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην καταπίνετε το φακελάκι με το αποξηραντικό που βρίσκεται στη φιάλη

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1555/001 60 σκληρά καψάκια  
EU/1/21/1555/002 90 σκληρά καψάκια  
EU/1/21/1555/003 120 σκληρά καψάκια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

gavreto 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Gavreto 100 mg σκληρά καψάκια  
pralsetinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg pralsetinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 σκληρά καψάκια  
90 σκληρά καψάκια  
120 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην καταπίνετε το φακελάκι με το αποξηραντικό που βρίσκεται στη φιάλη

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche λογότυπο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1555/001 60 σκληρά καψάκια  
EU/1/21/1555/002 90 σκληρά καψάκια  
EU/1/21/1555/003 120 σκληρά καψάκια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Gavreto 100 mg σκληρά καψάκια pralsetinib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Gavreto και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Gavreto
3. Πώς να πάρετε το Gavreto
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Gavreto
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Gavreto και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Gavreto

Το Gavreto είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία pralsetinib.

##### Ποια είναι η χρήση του Gavreto

Το Gavreto χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με προχωρημένα στάδια μιας μορφής καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται «μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα» («ΜΜΚΠ»), που παρουσιάζει μια συγκεκριμένη αναδιάταξη σε ένα γονίδιο που ονομάζεται αναδιατεταγμένο κατά τη διάρκεια διαμόλυνσης (rearranged during transfection, RET), εάν δεν έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία με άλλο φάρμακο αναστολέα του RET.

##### Πώς δρα το Gavreto

Σε ασθενείς των οποίων ο καρκίνος οφείλεται σε τροποποιημένο γονίδιο RET, η αλλαγή στο γονίδιο αναγκάζει τον οργανισμό να δημιουργήσει μια μη φυσιολογική πρωτεΐνη που ονομάζεται πρωτεΐνη σύντηξης RET, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και καρκίνο. Το Gavreto αποκλείει τη δράση των πρωτεϊνών σύντηξης RET και μπορεί να συμβάλλει στην επιβράδυνση ή τη διακοπή της ανάπτυξης του καρκίνου των πνευμόνων σας. Μπορεί επίσης να βοηθήσει στη συρρίκνωση του καρκίνου σας.

Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία σχετικά με τον τρόπο δράσης του Gavreto ή γιατί έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο σε εσάς, ρωτήστε τον γιατρό σας.



## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Gavreto

### Μην πάρετε το Gavreto

- σε περίπτωση αλλεργίας στο pralsetinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Gavreto.

- εάν έχετε ιστορικό προβλημάτων με τους πνεύμονες ή την αναπνοή εκτός από τον καρκίνο του πνεύμονα
- εάν είχατε υψηλή αρτηριακή πίεση
- εάν είχατε ηπατικά προβλήματα
- εάν είχατε αιμορραγικά προβλήματα

Το Gavreto μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες χρειάζεται να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι εξής:

- **φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα).** Το Gavreto μπορεί να προκαλέσει βαριά, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα διόγκωση (φλεγμονή) των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα σημάδια μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά του καρκίνου των πνευμόνων σας. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε νέο ή επιδεινούμενο σημάδι, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στην αναπνοή, της δύσπνοιας ή του βήχα, με ή χωρίς φλέγματα, ή του πυρετού.
- **υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση).** Το Gavreto μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, στη συνέχεια μετά από 1 εβδομάδα θεραπείας σας και στη συνέχεια ανάλογα με τις ανάγκες. Εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση που δεν ελέγχεται καλά με φάρμακα για την αρτηριακή πίεση, παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας, καθώς είναι σημαντικό να βεβαιωθείτε ότι η αρτηριακή σας πίεση είναι υπό έλεγχο πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Gavreto.
- **τραυματισμός στο ήπαρ (αυξήσεις τρανσαμινασών).** Ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας σας και στη συνέχεια ανάλογα με τις ανάγκες. Αυτό γίνεται για να βεβαιωθεί ότι δεν έχετε ηπατικά προβλήματα κατά τη λήψη του Gavreto. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημάδια: κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού των ματιών σας, πόνο στη δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου σας, σκουρόχρωμα ούρα, φαγούρα στο δέρμα, αίσθημα λιγότερης πείνας από το συνηθισμένο, ναυτία ή εμετό, αίσθημα κόπωσης, αιμορραγία ή εμφάνιση μελανιών πιο εύκολα από το κανονικό.
- **αιμορραγικά προβλήματα.** Σοβαρή αιμορραγία μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gavreto. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα: εμετό με αίμα ή εμετό που μοιάζει με αλεσμένο καφέ, βήχα με αίμα ή θρόμβους αίματος, έχετε ροζ ή καφέ ούρα, κόκκινα ή μαύρα κόπρανα (μοιάζουν με πίσσα), ασυνήθιστη αιμορραγία ή εμφάνιση μελανιών στο δέρμα σας, αιμορραγία εμμήνου ρύσεως που είναι εντονότερη από την κανονική, ασυνήθιστη κοιλιακή αιμορραγία, αιμορραγία της μύτης που συμβαίνει συχνά, υπνηλία ή δυσκολία στην αφύπνιση.
- **μη φυσιολογικό ΗΚΓ.** Το Gavreto μπορεί να οδηγήσει σε μη φυσιολογικά ΗΚΓ. Θα κάνετε ένα ΗΚΓ πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Gavreto. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν αισθάνεστε ζάλη ή αισθάνεστε αίσθημα παλμών, καθώς μπορεί να είναι σύμπτωμα μη φυσιολογικού ΗΚΓ.

Προσέχετε μην εμφανιστούν κατά τη λήψη του Gavreto. Βλ. «Ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

## Παιδιά και έφηβοι

Το Gavreto δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους. Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

## Άλλα φάρμακα και Gavreto

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Gavreto μπορεί να επηρεάζει τον τρόπο δράσης άλλων φαρμάκων, ενώ ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάζουν τον τρόπο δράσης του Gavreto.

### **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Gavreto, εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:**

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση του Gavreto στο αίμα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του AIDS/HIV (π.χ. ριτοναβίρη, σακίναβίρη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων. Σε αυτά περιλαμβάνονται φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (αντιμυκητιασικά όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη) και φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων τύπων βακτηριακής λοίμωξης (αντιβιοτικά όπως η τελιθρομυκίνη)
- νεφαζοδόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Gavreto:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διακοπή επιληπτικών σπασμών ή κρίσεων (αντεπιληπτικά όπως η φαιντοΐνη, η καρβαμαζεπίνη ή η φαινοβαρβιτάλη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης (π.χ. ριφαμικίνη, ριφαμπουτίνη)
- βάλσαμόχορτο (St. John's Wort), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης

Το Gavreto μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν ορισμένα άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων:

- της κυκλοσπορίνης
- της πακλιταξέλης
- της βαρφαρίνης

Τα φάρμακα που παρατίθενται εδώ μπορεί να μην είναι τα μόνα που θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με το Gavreto.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

## Το Gavreto με τροφή και ποτό

Θα πρέπει να αποφεύγετε να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ και να τρώτε γκρέιπφρουτ ή νεράντζια κατά τη θεραπεία με το Gavreto.

## Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Αντισύλληψη σε γυναίκες:

Θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν είστε σε θέση να αποκτήσετε παιδιά, πρέπει να χρησιμοποιείτε πολύ αποτελεσματική αντισύλληψη (για παράδειγμα, αντισύλληψη διπλού φραγμού, όπως προφυλακτικό και διάφραγμα), ενώ βρίσκεστε σε θεραπεία και

για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Το Gavreto μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών μεθόδων (για παράδειγμα, αντισυλληπτικό χάπι)· επομένως, τα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν μπορεί να θεωρηθούν εξαιρετικά αποτελεσματικά. Εάν η ορμονική αντισύλληψη είναι αναπόφευκτη, πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με προφυλακτικό.

#### Αντισύλληψη σε άνδρες:

Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με τις σωστές μεθόδους αντισύλληψης για εσάς και τη σύντροφό σας.

#### Κύηση:

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Αποφύγετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, γιατί μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Gavreto κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει εάν είστε έγκυος πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

#### Θηλασμός:

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Δεν είναι γνωστό εάν το Gavreto περνάει στο ανθρώπινο γάλα. Δε θα πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση. Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο ταΐσματος του μωρού σας σε αυτό το χρονικό διάστημα.

#### Γονιμότητα:

Είναι πιθανό αυτό το φάρμακο να επηρεάσει μόνιμα την ικανότητά σας να αποκτήσετε παιδιά. Συνιστάται να συζητήσετε με έναν γιατρό σχετικά με τη φύλαξη του σπέρματος ή των ωαρίων σας πριν χρησιμοποιήσετε το Gavreto.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Gavreto μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Το Gavreto μπορεί να σας προκαλέσει αίσθημα κόπωσης. Εάν συμβεί αυτό, δεν πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε βαριά μηχανήματα μέχρι να επιλυθούν τα συμπτώματά σας. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με το πότε μπορείτε να οδηγήσετε ή να χρησιμοποιήσετε μηχανήματα.

### **Το Gavreto περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να πάρετε το Gavreto**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg (4 καψάκια) λαμβανόμενα από το στόμα μία φορά την ημέρα.

Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας, να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα τη θεραπεία. Μην αλλάξετε τη δόση σας ή μη σταματήσετε να παίρνετε το Gavreto εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.

Το Gavreto προορίζεται για χρήση από του στόματος. Καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, με άδειο στομάχι. Μην φάτε για τουλάχιστον δύο ώρες πριν και τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη του Gavreto.

Αν κάνετε εμετό μετά τη λήψη μιας δόσης Gavreto, μην πάρετε επιπλέον δόση. Να πάρετε την κανονική σας δόση του Gavreto την επόμενη ημέρα.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Gavreto από την κανονική**

Εάν έχετε πάρει κατά λάθος πάρα πολλά καψάκια, απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική φροντίδα.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Gavreto**

Εάν ξεχάσετε μια δόση του Gavreto, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα. Να πάρετε την κανονική σας δόση του Gavreto την επόμενη ημέρα.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε επίσης την παράγραφο 2):**

- Νέα ή επιδεινούμενα σημάδια δυσκολίας στην αναπνοή, δύσπνοιας ή βήχα, με ή χωρίς φλέγματα, ή πυρετού.
- Υψηλή αρτηριακή πίεση.
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών σας, πόνο στη δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου σας, σκούρα ούρα, φαγούρα στο δέρμα, αίσθημα λιγότερης πείνας από το συνηθισμένο, ναυτία ή εμετός, αίσθημα κόπωσης, αιμορραγία ή εμφάνιση μελανιών πιο εύκολα από το φυσιολογικό (πιθανά σημάδια ηπατικών προβλημάτων).
- Αιμορραγία με συμπτώματα, όπως βήχας με αίμα.

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

**Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Λοίμωξη πνεύμονα
- Ουρολοίμωξη
- Εξέταση αίματος που δείχνει μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Εξέταση αίματος που δείχνει μείωση ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (π.χ. ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, κ.λ.π.)
- Χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένες ή μειωμένες ποσότητες των στοιχείων του αίματος
- Μεταβολή της γεύσης
- Πονοκέφαλος
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση

- Αιμορραγία
- Φλεγμονή του πνεύμονα
- Βήχας
- Δύσπνοια
- Δυσκοιλιότητα
- Διάρροια
- Ξηρότητα που επηρεάζει τα μάτια, το στόμα και το δέρμα
- Πόνος στην κοιλιά
- Εμετός
- Κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών
- Εξάνθημα
- Πόνος στα οστά ή τους μυς
- Έλλειψη ενέργειας
- Πρηξίματα (π.χ. στα πόδια, τον αστράγαλο, το πρόσωπο, τα μάτια, τις αρθρώσεις)
- Πυρετός
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν μεταβολή των ποσοτήτων κάποιας ουσίας που παράγεται στο συκώτι (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αλκαλική φωσφατάση, χολερυθρίνη)
- Εξέταση αίματος που δείχνει αυξημένο επίπεδο μιας σημαντικής ουσίας για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη)
- Εξέταση αίματος που δείχνει υψηλότερες ποσότητες στο αίμα σας ενός ενζύμου σημαντικού για τη μυϊκή λειτουργία (κρεατινική φωσφοκινάση)

**Συχνές** (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Επίπονο πρήξιμο και πληγές στο στόμα
- Παράταση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ σας

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Gavreto**

Φυλάσσετε αυτό το φάρμακο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της φιάλης και στο εξωτερικό κουτί μετά τη “ΛΗΞΗ”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η φιάλη έχει υποστεί ζημιά ή παρουσιάζει ενδείξεις παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Gavreto

- Η δραστική ουσία είναι το pralsetinib. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg pralsetinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - Το περιεχόμενο του καψακίου περιλαμβάνει: υπρομελλόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, προζελατινοποιημένο άμυλο, όξινο ανθρακικό νάτριο, κιτρικό οξύ και μαγνήσιο στεατικό (βλ. παράγραφο 2 “Το Gavreto περιέχει νάτριο”).
  - Το κέλυφος του καψακίου περιέχει: κυανό (E133), υπρομελλόζη και τιτανίου διοξείδιο (E171).
  - Το μελάνι εκτύπωσης περιέχει: κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη (E1520), καλίου υδροξειδίου και τιτανίου διοξείδιο (E171).

### Εμφάνιση του Gavreto και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Gavreto 100 mg σκληρά καψάκια είναι σκληρά, αδιαφανή καψάκια χρώματος γαλάζιου με τυπωμένη την ένδειξη «BLU-667» στο σώμα του κελύφους του καψακίου και την ένδειξη «100 mg» στο κάλυμμα του κελύφους του καψακίου με λευκό μελάνι.

Το Gavreto είναι διαθέσιμο σε μια πλαστική φιάλη με πόμα ανθεκτικό στα παιδιά, που περιέχει 60, 90 ή 120 σκληρά καψάκια και έναν αποξηραντικό φακελίσκο. Κάθε κουτί περιέχει μια φιάλη.

Διατηρήστε τον φακελίσκο με το αποξηραντικό στη φιάλη. Το αποξηραντικό είναι ένα υλικό που απορροφά την υγρασία και είναι τοποθετημένο σε μικρό φακελίσκο, για την προστασία των καψακίων από την υγρασία. Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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 2 818 44 44

**Luxembourg/Luxemburg**  
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**

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

**Danmark**

Roche 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 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

**Magyarország**

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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

#### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>