

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gavreto 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pralsetinibum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Světle modrá neprůhledná tvrdá tobolka velikosti 0 (délka 22 mm x šířka 7 mm) s bílým potiskem „BLU-667“ na těle tobolky a „100 mg“ na víčku tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Gavreto je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s prokázanou fúzí genu RET (*rearranged during transfection*) bez předchozí léčby inhibítorem RET.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Pacienti k léčbě pokročilého NSCLC s prokázanou fúzí RET je třeba volit na základě validované vyšetřovací metody.

Dávkování

Doporučená dávka pralsetinibu je 400 mg jednou denně nalačno (viz způsob podání). V léčbě je třeba pokračovat do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

V případě zvracení po užití dávky pralsetinibu se náhradní dávka neužívá a pacient si vezme až další plánovanou dávku.

Vynechané dávky

V případě vynechání dávky pralsetinibu si pacient vezme vynechanou dávku co nejdříve tentýž den. Další den bude pacient pokračovat podle plánu pravidelných denních dávek pralsetinibu.

Úprava dávky v případě nežádoucích účinků

V závislosti na závažnosti a klinickém obrazu nežádoucích účinků lze zvážit přerušování léčby se snížením dávky nebo bez snížení dávky.

Dávku lze pacientům snižovat postupně po 100 mg až na minimální dávku 100 mg jednou denně. Nesnáší-li pacient dávku 100 mg jednou denně, léčbu přípravkem Gavreto je třeba trvale ukončit.

Tabulka 1 uvádí doporučené úpravy dávky v případě nežádoucích účinků.

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky přípravku Gavreto v případě nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost^a	Úprava dávky
Pneumonitida/ intersticiální plicní proces (IPP) (viz bod 4.4)	stupeň 1 nebo 2	Přerušte léčbu přípravkem Gavreto do vyřešení. Pokračujte v léčbě sníženou dávkou. Při rekurenci pneumonitidy/IPP léčbu přípravkem Gavreto trvale ukončete.
	stupeň 3 nebo 4	Při pneumonitidě/IPP léčbu přípravkem Gavreto trvale ukončete.
Hypertenze	stupeň 3	Při hypertenzi stupně 3 nekompenzované optimální antihypertenzní léčbou přerušte léčbu přípravkem Gavreto. Po dosažení kompenzace hypertenze v léčbě pokračujte sníženou dávkou.
	stupeň 4	Léčbu přípravkem Gavreto trvale ukončete.
Zvýšení aminotransferáz	stupeň 3 nebo 4	Přerušte léčbu přípravkem Gavreto a do snížení na stupeň 1 nebo výchozího stavu měřte jednou týdně aspartátaminotransferázu (AST) a alaninaminotransferázu (ALT). Pokračujte sníženou dávkou. Při rekurenci zvýšení aminotransferáz na stupeň 3 nebo vyšší léčbu přípravkem Gavreto trvale ukončete.
Hemoragické příhody	stupeň 3 nebo 4	Přerušte léčbu přípravkem Gavreto do snížení na stupeň 1. Pokračujte sníženou dávkou. Při příhodách ohrožujících život nebo rekurentních těžkých krvácivých příhodách léčbu přípravkem Gavreto trvale ukončete.
Prodloužení intervalu QT	stupeň 3	Přerušte léčbu přípravkem Gavreto při intervalech QTc > 500 ms, dokud interval QTc neklesne zpět pod 470 ms. Pokračujte stejnou dávkou, pokud byly určeny a odstraněny rizikové faktory vyvolávající prodloužení intervalu QT. Pokračujte sníženou dávkou, pokud nebyly určeny jiné rizikové faktory vyvolávající prodloužení intervalu QT.
	stupeň 4	Při arytmií ohrožující život léčbu přípravkem Gavreto trvale ukončete.

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Úprava dávky
Jiné klinicky významné nežádoucí účinky (viz bod 4.8)	stupeň 3 nebo 4	Přerušete léčbu přípravkem Gavreto do zlepšení na ≤ stupeň 2. Pokračujte v léčbě sníženou dávkou. Při rekurenci nežádoucích účinků stupně 4 léčbu trvale ukončete.

^a Závažnost nežádoucích účinků definovaná pomocí kritérií National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) verze 4.03.

Úprava dávky při souběžné léčbě silnými inhibitory cytochromu P-450 (CYP)3A4 nebo kombinovanými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp) a silnými inhibitory CYP3A4

Pralsetinib nemá být podáván souběžně se známými silnými inhibitory CYP3A4 nebo kombinovanými inhibitory P-gp a silnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.4 a bod 4.5). Je-li souběžná léčba se známým silným inhibitorem CYP3A4 nebo kombinovaným inhibitorem P-gp a silným inhibitorem CYP3A4 nezbytná, snižte současnou dávku pralsetinibu doporučeným způsobem uvedeným v tabulce 2. Po vysazení inhibitoru a uplynutí 3 až 5 eliminačních poločasů silného inhibitoru CYP3A4 nebo kombinovaného inhibitoru P-gp a silného inhibitoru CYP3A4 dávku pralsetinibu zvyšte zpět na původní dávku podávanou před zahájením léčby inhibitorem.

Tabulka 2. Doporučené úpravy dávky přípravku Gavreto při souběžné léčbě silnými inhibitory CYP3A4 nebo kombinovanými inhibitory P-gp a silnými inhibitory CYP3A4

Současná dávka přípravku Gavreto	Doporučená dávka přípravku Gavreto
400 mg perorálně jednou denně	200 mg perorálně jednou denně
300 mg perorálně jednou denně	200 mg perorálně jednou denně
200 mg perorálně jednou denně	100 mg perorálně jednou denně

Úprava dávky při souběžné léčbě silnými induktory CYP3A4

Pralsetinib nemá být podáván souběžně se silnými induktory CYP3A4 (viz bod 4.4 a bod 4.5). Je-li souběžná léčba se silným induktorem CYP3A4 nezbytná, zvyšte od 7. dne souběžné léčby pralsetinibem a silným induktorem CYP3A4 dávku pralsetinibu na dvojnásobek jeho současné dávky. Po vysazení silného induktoru CYP3A4 a uplynutí nejméně 14 dnů dávku pralsetinibu snižte zpět na původní dávku podávanou před zahájením léčby induktorem.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [Cl_{CR}] = 30 – 89 ml/min podle Cockrofta a Gaulta) není doporučena žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{CR} = 15 – 29 ml/min) nebo s terminálním selháním ledvin (Cl_{CR} < 15 ml/min) nebylo podání pralsetinibu hodnoceno. Eliminace pralsetinibu ledvinami je zanedbatelná, a proto se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním selháním ledvin žádná úprava dávky nevyžaduje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin ≤ horní hranice normálních hodnot [ULN] a AST > ULN nebo celkový bilirubin > 1 až 1,5 x ULN a libovolná hodnota AST) není doporučena žádná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nebylo podání pralsetinibu hodnoceno, a proto se jeho použití u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje (viz bod 5.2).

Starší populace

Pro pacienty ve věku nad 65 let není doporučena žádná úprava dávky (viz bod 5.1).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost pralsetinibu u pediatrických pacientů do 18 let s pokročilým NSCLC s prokázanou fúzí RET nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Gavreto se užívá perorálně. Tvrdé tobolky se polykají vcelku, nalačno a zapíjejí se sklenicí vody. Pacient nemá jíst nejméně dvě hodiny před užitím a nejméně jednu hodinu po užití pralsetinibu (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pneumonitida/IPP

U pacientů užívajících pralsetinib v klinických studiích byly hlášeny případy těžké, život ohrožující nebo fatální pneumonitidy/IPP (viz bod 4.8). Pacienti s klinickými příznaky pneumonitidy nebo IPP byli z klinických studií vyloučeni.

Je třeba pacienty upozornit, aby se v případě nových nebo zhoršených respiračních příznaků okamžitě obrátili na poskytovatele zdravotní péče.

Pacienty s akutními nebo zhoršenými respiračními symptomy nasvědčujícími pneumonitidě/IPP (např. dušnost, kašel a horečka) je třeba vyšetřit, aby se vyloučily jiné možné příčiny. Může-li pneumonitida/IPP souviset s pralsetinibem, je třeba přípravek Gavreto přechodně vysadit, snížit jeho dávku nebo jej trvale vysadit podle závažnosti prokázané pneumonitidy/IPP (viz bod 4.2).

Hypertenze

V klinických studiích byl u pacientů léčených pralsetinibem pozorován výskyt hypertenze (viz bod 4.8). Hypertenze související s léčbou byla nejčastěji vyřešena antihypertenzivy.

U nekompenzovaných hypertoniků nemá být léčba přípravkem Gavreto zahajována. Před zahájením léčby přípravkem Gavreto musí být hypertenze dostatečně kompenzovaná. Doporučuje se měřit krevní tlak po 1 týdnu, a pak nejméně jednou měsíčně a podle klinické indikace. Podle potřeby je třeba zahájit nebo upravit antihypertenzní léčbu. Podle závažnosti hypertenze zjištěné při léčbě přípravkem Gavreto je třeba léčbu dočasně přerušit, snížit její dávku nebo ji trvale ukončit (viz bod 4.2).

Zvýšení aminotransferáz

V klinických studiích byly u pacientů léčených pralsetinibem zjištěny těžké případy zvýšení aminotransferáz (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby přípravkem Gavreto, každé 2 týdny během prvních 3 měsíců, a pak jednou měsíčně a podle klinické indikace je třeba změřit ALT a AST. Podle závažnosti zvýšení aminotransferáz zjištěné při léčbě přípravkem Gavreto je třeba léčbu přípravkem Gavreto dočasně přerušit, snížit jeho dávku nebo ji trvale ukončit (viz bod 4.2).

Hemoragické příhody

Při léčbě přípravkem Gavreto se mohou vyskytnout těžké krvácivé příhody včetně fatálních. U pacientů s krvácením ohrožujícím život nebo rekurentním těžkým krvácením je třeba léčbu přípravkem Gavreto trvale ukončit (viz bod 4.2).

Prodloužení intervalu QT

U pacientů, kteří užívali přípravek Gavreto v klinických studiích, bylo pozorováno prodloužení intervalu QT (viz bod 4.8). Léčbu přípravkem Gavreto lze proto zahájit pouze u pacientů s intervalem $QTc \leq 470$ ms a normálními hodnotami elektrolytů v séru. Hypokalemie, hypomagnezemie a hypokalcemie musí být před zahájením léčby i během léčby přípravkem Gavreto korigovány. Na konci prvního týdne a prvního měsíce léčby přípravkem Gavreto, a poté pravidelně podle klinické indikace a v závislosti na přítomnosti jiných rizikových faktorů (např. přidružený průjem, zvracení, nauzea, souběžně užívané léky) je třeba monitorovat elektrokardiogram (EKG) a elektrolyty v séru.

U pacientů s anamnézou srdečních arytmii nebo prodloužením intervalu QT i u pacientů na silných inhibitory CYP3A4 nebo na léčivých přípravcích prokazatelně spojených s prodloužením intervalu QT/QTc je třeba pralsetinib používat opatrně.

U přípravku Gavreto může být třeba přerušit léčbu, upravit dávku nebo léčbu trvale ukončit (viz bod 4.2).

Tuberkulóza

U pacientů, kteří užívali přípravek Gavreto, byla hlášena tuberkulóza, většinou extrapulmonální. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní a neaktivní („latentní“) tuberkulózy podle místních doporučení. U pacientů s aktivní nebo latentní tuberkulózou musí být před zahájením léčby přípravkem Gavreto zahájena léčba standardní antimykobakteriální terapií.

Lékové interakce

Přípravek Gavreto se nemá podávat souběžně se silnými inhibitory CYP3A4 nebo kombinovanými inhibitory P-gp a silnými inhibitory CYP3A4, protože mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci pralsetinibu (viz bod 4.2 a bod 4.5).

Přípravek Gavreto se nemá podávat souběžně se silnými induktory CYP3A4, protože mohou snižovat plazmatickou koncentraci pralsetinibu (viz bod 4.2 a bod 4.5).

Fertilita a těhotenství

Muži s partnerkou ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Gavreto a nejméně 1 týden po poslední dávce používat účinnou antikoncepci včetně bariérové metody (viz bod 4.6).

Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, že během léčby přípravkem Gavreto je třeba předejít otěhotnění. Ženy musí během léčby pralsetinibem používat vysoce účinnou nehormonální antikoncepci, protože pralsetinib může potlačit účinnost hormonální antikoncepce. Je-li nezbytné použít hormonální antikoncepci, musí se spolu s ní používat i kondom. Účinná antikoncepce se musí používat ještě nejméně 2 týdny po poslední dávce (viz bod 4.6).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

In vitro údaje naznačují, že pralsetinib je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A4 a transportován prostřednictvím P-gp. Induktory a inhibitory CYP3A4 a P-gp proto mohou ovlivňovat plazmatické koncentrace pralsetinibu.

Léčivé látky s možným vlivem na pralsetinib

Silné inhibitory CYP3A4 nebo kombinované inhibitory P-gp a silné inhibitory CYP3A4

Souběžné podání pralsetinibu se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo kombinovanými inhibitory P-gp a silnými inhibitory CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace pralsetinibu; to může zvýšit výskyt a závažnost nežádoucích účinků pralsetinibu. Souběžné podání 200 mg pralsetinibu jednou denně s 200 mg itraconazolu (silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp) jednou denně zvýšilo C_{\max} pralsetinibu o 84 % a $AUC_{0-\infty}$ pralsetinibu o 251 % ve srovnání s podáním samotného pralsetinibu. Je proto třeba se vyhnout souběžnému podávání pralsetinibu se silnými inhibitory CYP3A4 nebo kombinovanými inhibitory P-gp a silnými inhibitory CYP3A4 (mimo jiné ritonavirem, sachinavirem, telithromycinem, ketokonazolem, itraconazolem, vorikonazolem, posakonazolem, nefazodonem, grapefruitem nebo hořkými pomeranči) (viz bod 4.4). Nelze-li se vyhnout souběžnému podání se silnými inhibitory CYP3A4 nebo kombinovanými inhibitory P-gp a silnými inhibitory CYP3A4, snižte současnou dávku pralsetinibu (viz bod 4.2).

Silné induktory CYP3A4

Souběžné podání pralsetinibu se silnými induktory CYP3A4 může snížit plazmatické koncentrace pralsetinibu; to může snížit jeho účinnost. Souběžné podání jedné 400mg dávky pralsetinibu s 600 mg rifampicinu (silný induktor CYP3A4) jednou denně snížilo C_{\max} pralsetinibu o 30 % a $AUC_{0-\infty}$ pralsetinibu o 68 %. Podle populační farmakokinetické analýzy vedly slabé induktory CYP3A4 ke snížení expozic pralsetinibu, které však nebylo u pacientů s NSCLC klinicky významné. Je proto třeba se vyhnout souběžnému podávání pralsetinibu se silnými induktory CYP3A4 (mimo jiné karbamazepinem, fenobarbitalem, fenytoinem, rifabutinem, rifampicinem a třezalkou tečkovanou [*Hypericum perforatum*]) (viz bod 4.4). Nelze-li se vyhnout souběžnému podání, zvyšte dávku pralsetinibu (viz bod 4.2).

Citlivé substráty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 a MATE2-K s úzkým terapeutickým indexem

Souběžné podání pralsetinibu může změnit expozici citlivých substrátů enzymů (CYP3A4, CYP2C9 a CYP2C8) a transporterů (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 a MATE2-K). Je třeba se vyhnout substrátům těchto enzymů CYP a transporterům s úzkým terapeutickým indexem (mimo jiné cyklosporin, paklitaxel a warfarin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u žen a mužů

Ženy ve fertilním věku je třeba informovat, že pralsetinib může vést k poškození plodu (viz bod 5.3).

U žen ve fertilním věku je třeba před zahájením léčby přípravkem Gavreto zkontrolovat případné těhotenství.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a až 2 týdny po poslední dávce přípravku Gavreto používat vysoce účinnou nehormonální antikoncepci (viz bod 4.4).

Muži s partnerkou ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Gavreto a nejméně 1 týden po poslední dávce přípravku Gavreto používat účinnou antikoncepci včetně bariérové metody.

Pacientky je třeba vyzvat, aby se v případě otěhotnění nebo podezření na otěhotnění během užívání přípravku Gavreto okamžitě obrátily na poskytovatele zdravotní péče.

Těhotenství

Údaje o podávání pralsetinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Vzhledem k mechanismu účinku a výsledkům studií na zvířatech může užívání pralsetinibu během těhotenství způsobit poškození plodu.

Přípravek Gavreto lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu pralsetinibem.

Kojení

Není známo, zda se pralsetinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Nelze vyloučit riziko pro kojence.

Během léčby přípravkem Gavreto a po dobu 1 týdne od poslední dávky je třeba kojení přerušit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích pralsetinibu na fertilitu.

Podle neklinických bezpečnostních údajů může léčba pralsetinibem snižovat fertilitu (viz bod 5.3). Je třeba, aby se pacienti i pacientky před léčbou poradili o účinných způsobech zachování fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Gavreto má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení a obsluze strojů je nutná opatrnost, protože užívání přípravku Gavreto může u pacientů způsobit únavu (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly anémie (53,0 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (49,1 %), neutropenie (46,7 %), muskuloskeletální bolest (44,4 %), zácpa (43,9 %), únava (42,2 %), zvýšená alaninaminotransferáza (37,0 %), leukopenie (37,0 %) a hypertenze (35,0 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly pneumonie (15,6 %), pneumonitida (5,7 %) a anémie (5,2 %).

Nejčastějšími těžkými nežádoucími účinky byly anémie (22,4 %), neutropenie (21,1 %), hypertenze (17,6 %), pneumonie (15,4 %) a lymfopenie (17,4 %).

Podle údajů z klinických studií byly při vyšších expozicích zjištěny vztahy mezi expozicí a odpovědí při jakýchkoliv nežádoucích účincích stupně 3 nebo 4, kdy vyšší expozice pralsetinibu zrychlovala nástup nežádoucích účinků.

U 46,7 % pacientů léčených přípravkem Gavreto si nežádoucí účinky vyžádaly snížení dávky. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími ke snížení dávky byly neutropenie (15,6 %), anémie

(10,6 %), lymfopenie (7,2 %), pneumonitida (5,7 %), zvýšená kreatinfosfokináza v krvi (5,2 %), hypertenze (4,8 %), leukopenie (4,6 %) a únava (4,1 %).

Léčba byla trvale ukončena kvůli nežádoucím účinkům u 10,6 % pacientů léčených přípravkem Gavreto. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k trvalému ukončení léčby přípravkem Gavreto byly pneumonie a pneumonitida (2,6 %, resp. 2,2 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnostní populace zahrnuje celkem 540 pacientů včetně 281 pacientů s pokročilým NCSLC a pacientů s jinými solidními nádory (včetně karcinomu štítné žlázy s fúzí RET a medulárního karcinomu štítné žlázy s mutacemi RET), kteří užívali pralsetinib v počáteční dávce 400 mg, viz bod 5.1. Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly v bezpečnostním profilu v různých indikacích.

Nežádoucí účinky hlášené ve studii ARROW u pacientů léčených přípravkem Gavreto řazené podle tříd orgánových systémů MedDRA a četnosti výskytu jsou uvedeny níže (tabulka 3).

Četnost nežádoucích účinků se definuje následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$ pacientů); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$ pacientů); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ pacientů); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ pacientů); velmi vzácné ($< 1/10\,000$ pacientů); není známo (nelze určit z dostupných údajů).

V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající četnosti výskytu a závažnosti.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky hlášené u všech pacientů léčených přípravkem Gavreto v dávce 400 mg ve studii ARROW (n = 540)

Třídy orgánových systémů / Nežádoucí účinky	Četnost výskytu	Všechny stupně %	Stupeň 3-4 %
Infekce a infestace			
Pneumonie ¹	velmi časté	22,4	13,1
Infekce močových cest		14,8	4,4
Tuberkulóza ²	méně časté	0,7	0,4
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anémie ³	velmi časté	53,0	22,4
Neutropenie ⁴		46,7	21,1
Leukopenie ⁵		37,0	8,9
Lymfopenie ⁶		26,9	17,4
Trombocytopenie ⁷		19,6	4,8
Poruchy metabolismu a výživy			
Hypokalcemie	velmi časté	23,1	3,9
Hyperfosfatemie		17,4	0,2
Hypalbuminemie		14,8	–
Hypofosfatemie		13,0	6,7
Hyponatremie		12,2	4,4
Poruchy nervového systému			
Bolest hlavy ⁸	velmi časté	18,0	0,6
Porucha chuti ⁹		16,7	–
Cévní poruchy			
Hypertenze ¹⁰	velmi časté	35,0	17,6
Krvácení ¹¹		20,6	3,9
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Kašel ¹²	velmi časté	28,1	0,6
Dušnost		20,4	2,0
Pneumonitida ¹³		12,2	3,3

Tabulka 3. Nežádoucí účinky hlášené u všech pacientů léčených přípravkem Gavreto v dávce 400 mg ve studii ARROW (n = 540)

Třídy orgánových systémů / Nežádoucí účinky	Četnost výskytu	Všechny stupně %	Stupeň 3-4 %
Gastrointestinální poruchy			
Zácpa	velmi časté	43,9	0,6
Průjem		33,1	3,1
Nauzeu		19,6	0,2
Bolest břicha ¹⁴		17,8	1,5
Sucho v ústech		16,5	–
Zvracení		14,8	1,1
Stomatitida ¹⁵	časté	6,9	1,3
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšená aspartátaminotransferáza*	velmi časté	49,1	6,9
Zvýšená alaninaminotransferáza*		37,0	4,8
Hyperbilirubinemie ¹⁶		14,4	1,7
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka ¹⁷	velmi časté	19,1	–
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Muskuloskeletální bolest ¹⁸	velmi časté	44,4	2,6
Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi		16,7	7,6
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Únava ¹⁹	velmi časté	42,2	4,1
Edém ²⁰		31,5	0,2
Horečka		27,8	1,5
Srdeční poruchy			
Prodloužení QT intervalu ²¹	časté	5,2	0,4
Poruchy ledvin a močových cest			
Zvýšený kreatinin v krvi	velmi časté	25,4	0,6
Vyšetření			
Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	velmi časté	12,0	1,5

- ¹ zahrnuje pneumonii, pneumonii vyvolanou *Pneumocystis jirovecii*, cytomegalovirovou pneumonií, atypickou pneumonií, plicní infekci, bakteriální pneumonií, hemofilovou pneumonií, chřipkovou pneumonií, streptokokovou pneumonií, pneumonií vyvolanou moraxelou, stafylokokovou pneumonií, pseudomonádovou pneumonií, atypickou pneumonií vyvolanou mykobakteriemi, legionelovou pneumonií
- ² většinou byla hlášena extrapulmonální tuberkulóza, jako je tuberkulóza lymfatických uzlin, peritoneální nebo renální tuberkulóza
- ³ zahrnuje anémii, snížený hematokrit, snížený počet erytrocytů, snížený hemoglobin, aplastickou anémii
- ⁴ zahrnuje snížený počet neutrofilů, neutropenii
- ⁵ zahrnuje snížený počet leukocytů, leukopenii
- ⁶ zahrnuje lymfopenii, snížený počet lymfocytů
- ⁷ zahrnuje trombocytopenii, snížený počet trombocytů
- ⁸ zahrnuje bolest hlavy, tenzní bolest hlavy
- ⁹ zahrnuje ageuzii, dysgeuzii
- ¹⁰ zahrnuje hypertenzi, zvýšený krevní tlak
- ¹¹ zahrnuje 39 preferovaných termínů z oblasti krvácení (vyjma laboratorních termínů) s výjimkou termínů týkajících se invazivního podávání léčiv, termínů týkajících se ruptury, diseminované intravaskulární koagulopatie, termínů souvisejících s traumatickým krvácením a krvácivých termínů souvisejících s těhotenstvím, porodem nebo novorozeneckým obdobím
- ¹² zahrnuje kašel, produktivní kašel
- ¹³ zahrnuje pneumonitidu, intersticiální plicní proces
- ¹⁴ zahrnuje bolest břicha, bolest v horní oblasti břicha
- ¹⁵ zahrnuje stomatitidu, aftózní stomatitidu
- ¹⁶ zahrnuje zvýšený bilirubin v krvi, hyperbilirubinemii, zvýšený konjugovaný bilirubin, zvýšený nekonjugovaný bilirubin v krvi
- ¹⁷ zahrnuje vyrážku, makulopapulózní vyrážku, akneiformní dermatitidu, erytém, generalizovanou vyrážku, papulózní vyrážku, pustulózní vyrážku, makulózní vyrážku, erytematózní vyrážku

Tabulka 3. Nežádoucí účinky hlášené u všech pacientů léčených přípravkem Gavreto v dávce 400 mg ve studii ARROW (n = 540)

Třídy orgánových systémů / Nežádoucí účinky	Četnost výskytu	Všechny stupně %	Stupeň 3-4 %
--	--------------------	---------------------	-----------------

¹⁸ zahrnuje muskuloskeletální bolest na hrudi, myalгии, arthralгии, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, bolest v zádech, bolest kostí, bolest páteře, muskuloskeletální ztuhlost

¹⁹ zahrnuje astenii, únavu

²⁰ zahrnuje edém, otok obličeje, periferní otok, periferní edém, edém obličeje, periorbitální edém, edém očních víček, generalizovaný edém, otok, lokalizovaný edém

²¹ zahrnuje prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, syndrom dlouhého QT

* navíc bylo hlášeno zvýšení aminotransferáz u 3,7 % (0,6 % stupně 3 až 4)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pneumonitida/IPP

Pneumonitida a IPP se vyskytly u 12,2 % z 540 pacientů s NSCLC nebo jinými solidními nádory zařazenými do studie ARROW, kteří užívali přípravek Gavreto (viz bod 4.4). Medián doby do nástupu pneumonitidy/IPP byl 16,1 týdne.

Jako závažný nežádoucí účinek byly pneumonitida/IPP hlášeny u 5,7 % pacientů včetně příhod stupně 3 (2,8 %), stupně 4 (0,6 %) a jedné fatální příhody (stupeň 5) (0,2 %).

V klinických studiích byla většina pacientů s pneumonitidou stupně 1 nebo 2 schopna po přerušení léčby a snížení dávky v léčbě pokračovat bez rekurence pneumonitidy/IPP. Kvůli pneumonitidě/IPP bylo třeba léčbu přerušit u 8,9 % pacientů, u 5,7 % pacientů bylo třeba dávku snížit a u 2,2 % pacientů bylo třeba léčbu trvale ukončit. Medián doby do vyřešení byl 4,3 týdne.

Hypertenze

Hypertenze (včetně zvýšení krevního tlaku) se vyskytla u 35,0 % z 540 pacientů s NSCLC nebo jinými solidními nádory včetně 17,4 % pacientů s příhodou stupně ≤ 2 a 17,6 % pacientů s příhodou stupně 3. Nebyly hlášeny žádné příhody stupně 4 nebo 5. Medián doby do nástupu hypertenze byl 2,1 týdne.

Jako závažný nežádoucí účinek byla hypertenze hlášena u 1,3 % všech pacientů (všichni s příhodou stupně 3).

U 8,0 % pacientů byla léčba přerušena, u 4,8 % pacientů byla dávka snížena a u jednoho pacienta (0,2 %) bylo třeba léčbu trvale ukončit. Medián doby do vyřešení byl 4,0 týdne.

Zvýšení aminotransferáz

Ke zvýšení AST došlo u 49,1 % z 540 pacientů včetně 6,9 % pacientů se stupněm 3 nebo 4. Ke zvýšení ALT došlo u 37,0 % pacientů včetně 4,8 % pacientů se stupněm 3 nebo 4. Medián doby do prvního zvýšení AST byl 2,1 týdne a do zvýšení ALT byl 3,5 týdne.

Závažné nežádoucí účinky zvýšené AST a ALT byly hlášeny u 0,7 %, resp. u 0,6 % pacientů.

Kvůli zvýšení AST nebo ALT bylo třeba léčbu přerušit u 5,0 %, resp. 3,9 % pacientů a u 2,0 %, resp. 1,5 % pacientů bylo třeba dávku snížit. U žádného pacienta nebylo třeba léčbu trvale ukončit. Medián doby do vyřešení zvýšené AST byl 6,0 týdne a do vyřešení ALT byl 5,1 týdne.

Hemoragické příhody

Hemoragické příhody se vyskytly u 20,6 % z 540 pacientů včetně příhod stupně 3 u 3,7 % pacientů, příhod stupně 4 u 1 pacienta (0,2 %) a fatálních příhod (stupeň 5) u 1 pacienta (0,2 %).

Krvácení jako závažný nežádoucí účinek bylo hlášeno u 3,9 % pacientů.

U 17 pacientů (3,1 %) bylo třeba léčbu dočasně přerušit. U 0,4 % pacientů bylo potřeba snížit dávku a u 0,2 % pacientů bylo třeba léčbu trvale ukončit kvůli krvácení.

Prodloužení intervalu QT

K prodloužení intervalu QT došlo u 5,2 % z 540 pacientů s NSCLC nebo jinými solidními nádory. U 2 pacientů (0,4 %) byla příhoda vyhodnocena jako závažná. U většiny pacientů se nejednalo o těžké příhody – u 21 pacientů (3,9 %) šlo o stupeň 1 a u 5 pacientů (0,9 %) o stupeň 2. U 2 pacientů (0,4 %) se vyskytlo prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu stupně 3, které se u obou pacientů vyřešilo. Nedošlo k žádnému život ohrožujícímu ani fatálnímu prodloužení intervalu QT. U 3 pacientů (0,6 %) došlo k příhodě, která se do data uzávěrky dat nevyřešila. U 2 pacientů s prodloužením intervalu QT na elektrokardiogramu bylo třeba snížit dávku nebo léčbu přerušit. Žádné prodloužení intervalu QT si nevyžádalo trvalé ukončení léčby pralsetinibem.

Infekce

Infekce se vyskytly často u 66,1 % z 540 pacientů s mediánem délky léčby 15,9 měsíce. Nejčastěji (> 10 %) hlášenými byly pneumonie a infekce močových cest (22,4 %, resp. 14,8 %). Většina infekcí byla lehká (stupně 1 nebo 2) a vyřešila se; k těžké infekci (stupně ≥ 3) došlo u 30,4 % pacientů (fatální příhody byly hlášeny u 4,1 %).

Infekce hlášené jako závažné se vyskytly u 18,5 % pacientů. Nejčastěji hlášenou (> 2 %) závažnou infekcí byla pneumonie (15,6 %), po které následovala infekce močových cest (3,7 %) a sepse (3,7 %). U většiny pacientů se sepsí byla hlášena souběžná pneumonie nebo infekce močových cest.

Infekce si vyžádala přerušeni léčby u 12,8 % pacientů (především kvůli pneumonii [10,9 %] a infekci močových cest [2,6 %]). Snížit dávku kvůli infekcím bylo třeba u 3,7 % pacientů (především kvůli pneumonii [3,5 %]). U 2,6 % pacientů bylo třeba léčbu trvale ukončit kvůli infekcím (především kvůli pneumonii [2,6 %]).

Starší populace

Ve studii ARROW (n = 540) bylo ve věku nejméně 65 let 30,9 % pacientů. Nežádoucí účinky vedoucí k trvalému ukončení léčby byly hlášeny u více pacientů ve věku ≥ 65 let ve srovnání s mladšími pacienty ve věku < 65 let (29,3 % vs. 18,8 %). V případě častých nežádoucích účinků byl největší rozdíl z hlediska zvýšeného výskytu u starších pacientů ve věku ≥ 65 let ve srovnání s pacienty ve věku < 65 let hlášen u hypertenze. Zvýšený výskyt hypertenze lze ale u starší populace očekávat. U starších pacientů bylo ve srovnání s mladšími pacienty hlášeno více nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšších stupňů (89,8 % vs. 78,3 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

V klinických studiích s pralsetinibem nebyly hlášeny žádné případy předávkování. Nejvyšší dávka pralsetinibu hodnocená v klinických studiích je 600 mg perorálně jednou denně. Nežádoucí účinky zjištěné při této dávce odpovídaly bezpečnostnímu profilu dávky 400 mg jednou denně (viz bod 4.8).

Léčba

Pro případ předávkování přípravkem Gavreto není k dispozici žádné známé antidotum. Při podezření na předávkování je třeba léčbu přípravkem Gavreto přerušit a poskytnout pacientovi podpurnou péči. Vzhledem k vysokému distribučnímu objemu pralsetinibu a rozsáhlé vazbě na bílkoviny by dialýza pravděpodobně nevedla k významnému odstranění pralsetinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX23.

Mechanismus účinku

Pralsetinib je silný proteinkinázový inhibitor selektivně cílený na onkogenní RET fúze (KIF5B-RET a CCDC6-RET). Fúze RET patří k hlavním onkogenním spouštěčům u NSCLC. V podmínkách *in vitro* pralsetinib v klinicky relevantních koncentracích inhiboval několik onkogenních RET fúzí silněji než necílené kinázy (např. 81x vyšší selektivita než VEGFR2). Pralsetinib prokázal protinádorový účinek na buněčných kulturách a zvířecích modelech s implantací nádorových buněk reprezentujících několik typů nádorů s onkogenními RET fúzemi (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Farmakodynamické účinky

Srdeční elektrofyziologie

Schopnost pralsetinibu prodlužovat interval QT byla hodnocena ve formální dílčí EKG studii u 34 pacientů se solidními nádory s prokázanou fúzí RET užívajících 400 mg jednou denně.

U pacientů užívajících pralsetinib ve studii ARROW bylo hlášeno prodloužení intervalu QT (viz bod 4.8). U pacientů léčených pralsetinibem proto může být třeba přerušit léčbu nebo upravit dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Gavreto u pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou fúzí RET hodnotila multicentrická, nerandomizovaná, otevřená, multikohortová klinická studie fáze I/II BLU-667-1101 (ARROW). Ve studii byli do samostatných kohort zařazeni pacienti s prokázanou fúzí RET s pokročilým NSCLC, kteří progredovali po chemoterapii na bázi platiny a pacienti s progresí po léčbě jinou terapií než chemoterapií na bázi platiny nebo bez předchozí systémové léčby. V době schválení registrace studie pokračovala.

Všichni pacienti s NSCLC museli mít lokálně pokročilé nebo metastazující onemocnění měřitelné podle kritérií RECIST pro hodnocení odpovědi nádoru na léčbu verze 1.1 (RECIST v. 1.1) a RET fúzi prokázanou lokálním vyšetřením (sekvenování nové generace [NGS], fluorescenční *in situ* hybridizace [FISH], jiná metoda). Do studie byli zařazeni pacienti s asymptomatickými metastázami v centrálním nervovém systému (CNS) včetně pacientů užívajících steroidy ve stabilní nebo klesající dávce během 2 týdnů před zařazením do studie. Protokol vylučoval pacienty s prokázanou jinou primární řídicí alterací než fúze RET, pacienty s anamnézou syndromu prodlouženého intervalu QT nebo torsades de pointes nebo se syndromem prodlouženého intervalu QT v rodinné anamnéze, klinicky symptomatickou pneumonií a jakýmkoliv předchozím nebo současným klinicky významným onemocněním, které by mohlo ohrozit bezpečnost pacienta.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl celkový výskyt odpovědi (ORR) podle kritérií RECIST v. 1.1 hodnocený zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR). Sekundárními

cílovými parametry účinnosti byly délka trvání odpovědi (DoR), doba do progresu (PFS) a celkové přežití (OS).

Celková populace NSCLC s prokázanou fúzí RET

Populace pro analýzu účinnosti zahrnovala 281 pacientů s prokázanou fúzí RET pokročilého NSCLC, kteří užívali počáteční dávku 400 mg perorálně jednou denně včetně 116 pacientů bez předchozí léčby a 141 pacientů předléčených chemoterapií na bázi platiny. Ke dni poslední uzávěrky dat (4. března 2022) byl medián následného sledování 24,1 měsíce.

Uvedených 281 pacientů mělo následující demografické charakteristiky: 54,1 % ženy, 46,3 % běloši, 45,6 % Asiaté, 3,6 % Hispánci, medián věku 60,0 let (rozmezí od 26 do 87 let), 37,4 % ve věku \geq 65 let. Většina pacientů měla výchozí výkonnostní stav ECOG 0 (29,5 %) nebo 1 (68,0 %), měla metastázy (98,6 %), nikdy nekouřila (62,6 %) nebo byla bývalými kuřáky (33,1 %) a měla adenokarcinom (96,8 %). Mozkové metastázy v anamnéze mělo 34,5 % pacientů. Medián počtu předchozích linií léčby u pacientů předléčených chemoterapií na bázi platiny (n = 141) byl 2 (rozmezí od 1 do 8). Společně s chemoterapií na bázi platiny bylo 40,4 % pacientů předléčeno inhibitory PD-1/PD-L1, 27,7 % bylo předléčeno multikinázovými inhibitory (MKI) a 48,9 % pacientů absolvovalo předchozí radioterapii. Předchozí radioterapii absolvovalo 15,5 % pacientů bez předchozí systémové léčby (n = 116). Fúze RET byly zjištěny pomocí NGS u 75,8 % pacientů (u 36,7 % ze vzorků nádorové tkáně; u 15,7 % ze vzorků plazmy; u 23,5 % není známo), pomocí FISH u 15,3 %, u 6 % není známo a u 2,8 % pomocí jiných metod. Nejčastějšími fúzními partnery genu RET byly KIF5B (70,1 %) a CCD6 (17,8 %).

Přehled výsledků účinnosti je uveden v tabulce 4. Medián doby do první odpovědi byl 1,8 měsíce pro celkovou populaci (rozmezí od 0,9 do 20,5 měsíce) i pro pacienty po předchozí platinové chemoterapii (rozmezí od 1,3 do 11,4 měsíce) a nepředléčené pacienty (rozmezí od 0,9 do 20,5 měsíce).

Tabulka 4: Výsledky účinnosti pro pacienty s prokázanou fúzí RET u pokročilého NSCLC (studie ARROW) (populace pro analýzu účinnosti)

Parametr účinnosti	Celková populace (n = 281)	Po předchozí platinové chemoterapii (n = 141)	Po předchozí neplatinové systémové terapii (n = 24)	Bez předchozí léčby (n = 116)
Celkový výskyt odpovědi (ORR)^a (95% CI)	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 odpověď, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Částečná odpověď, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Délka trvání odpovědi (DoR)	n = 185	n = 84	n = 17	n = 84
DoR, medián (95% CI) v měsících	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 \geq 6 měsíců ^b , %	79,5 %	81,0 %	94,1 %	75,0 %

NR = nedosaženo

^a Potvrzený celkový výskyt odpovědi podle zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR)

^b Stanoveno výpočtem na základě počtu pacientů s nejméně 6měsíčním nebo delším trváním odpovědi

Žádný klinicky relevantní rozdíl v účinnosti nebyl zjištěn u pacientů s KIF5B nebo CCDC6 jako fúzním partnerem. Výskyt odpovědi podle zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR) byl: ORR = 68,5 % (95% CI: 61,5; 74,9) u 197 pacientů s fúzním partnerem KIF5B a ORR = 72,0 % (95% CI: 57,5; 83,8) u 50 pacientů s fúzním partnerem CCDC6.

CNS ORR podle centrálního hodnocení (RECIST v1.1) bylo v populaci pro analýzu účinnosti 53,3 % (95% CI: 26,6; 78,7); 3 pacienti dosáhli CR a 5 pacientů (33,3 %) dosáhlo PR.

Starší populace

Ve studii ARROW (n = 540) bylo 30,9 % pacientů ve věku 65 let a starších. Ve srovnání s mladšími pacienty nebyly zjištěny žádné celkové rozdíly ve farmakokinetice, bezpečnosti ani účinnosti.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Gavreto u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci karcinom plic (malobuněčný a nemalobuněčný karcinom plic) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnoty C_{max} a AUC pralsetinibu se u pacientů nekonzistentně zvyšovaly v rozmezí dávek od 60 mg do 600 mg jednou denně (0,15 až 1,5krát doporučená dávka); farmakokinetika byla lineární v rozmezí dávek 200 mg a 400 mg u zdravých dobrovolníků. Plazmatické koncentrace pralsetinibu dosáhly rovnovážného stavu po 3 až 5 dnech.

Při doporučené dávce 400 mg jednou denně nalačno byla průměrná C_{max} v rovnovážném stavu pro pralsetinib 2 840 ng/ml a průměrná plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase v rovnovážném stavu (AUC_{0-24h}) byla 40 100 h•ng/ml. Průměrný akumulací poměr byl ~ 2násobek po opakovaném podání.

Absorpce

Medián doby do maximální koncentrace (t_{max}) byl v rozmezí od 2,0 do 4,0 hodin po podání jediných dávek pralsetinibu od 60 mg do 600 mg (0,15 až 1,5krát doporučená dávka). Absolutní biologická dostupnost pralsetinibu nebyla stanovena.

Vliv jídla

Po podání jedné 200mg dávky přípravku Gavreto s jídlem s vysokým obsahem tuku (přibližně 800 až 1 000 kalorií, s 50 až 60 % kalorií z tuku) se průměrná (90% CI) C_{max} pralsetinibu zvýšila o 104 % (65 % – 153 %), průměrná (90% CI) $AUC_{0-\infty}$ se zvýšila o 122 % (96 % – 152 %) a medián t_{max} se prodloužil ze 4 na 8,5 hodin, ve srovnání s užitím nalačno.

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem pralsetinibu v ustáleném stavu je 255 l. Vazba pralsetinibu na proteiny v plazmě je 97,1 % a je nezávislá na koncentraci. Poměr koncentrace v krvi a plazmě je 0,6 až 0,7.

Biotransformace

Pralsetinib je metabolizován primárně CYP3A4 a UGT1A4 a v menší míře CYP2D6 a CYP1A2 *in vitro*.

Po podání jediné perorální dávky přibližně 310 mg radioaktivně značeného pralsetinibu zdravým subjektům byly metabolity vzniklé oxidací (M531, M453, M549b) a glukuronidací (M709) pralsetinibu zjištěny v malém až stopovém množství (~ 5 %).

Eliminace

Průměrný poločas eliminace pralsetinibu z plasmy po podání jediné dávky 400 mg (doporučená dávka) pralsetinibu byl 13,4 hodiny a po opakovaných dávkách 400 mg pralsetinibu 17,9 hodiny. Průměrná zdánlivá clearance perorálního pralsetinibu v rovnovážném stavu (Cl/F) je 9,9 l/h.

Po podání jediné perorální dávky radioaktivně značeného pralsetinibu zdravým subjektům bylo 72,5 % radioaktivní dávky vyloučeno stolicí (66 % beze změny) a 6,1 % močí (4,8 % beze změny).

Interakce se substráty CYP

Podle studií *in vitro* je pralsetinib časově závislým inhibitorem CYP3A4/5 v klinicky relevantních koncentracích. Pralsetinib může být potenciálním inhibitorem nebo induktorem CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4/5 v klinicky relevantních koncentracích.

Interakce s transportními proteiny

Podle studií *in vitro* může být pralsetinib při klinicky relevantních koncentracích potenciálním inhibitorem P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 a MATE2-K. Pralsetinib je substrátem P-gp (viz bod 4.5).

Studie *in vitro* s lékovými transportéry

Podle studií *in vitro* může být pralsetinib potenciálním substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a BCRP při klinicky relevantních koncentracích.

Zvláštní populace

Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice pralsetinibu na základě věku (19 až 87 let), pohlaví, rasového původu (bílá, černá nebo asijská), tělesné hmotnosti (34,9 až 128 kg), lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin ($Cl_{CR} = 30 - 89$ ml/min podle Cockrofta a Gaulta) nebo lehké poruchy funkce jater (celkový bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN nebo celkový bilirubin $> 1 - 1,5$ x ULN a libovolná AST). Vliv těžké poruchy funkce ledvin ($Cl_{CR} = 15 - 29$ ml/min), terminálního selhání ledvin ($Cl_{CR} < 15$ ml/min) nebo středně těžké až těžké poruchy funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5$ x ULN a libovolná AST) na farmakokinetiku pralsetinibu není znám (viz bod 4.2). Pro výše uvedené zvláštní populace nejsou tedy třeba žádné úpravy dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity opakovaných dávek

Ve studiích na potkanech a makacích jávských trvajících až 13 týdnů došlo podle primárních výsledků k expozicím podobným humánním expozicím v rovnovážném stavu (AUC) při dávce 400 mg jednou denně podávané pacientům s pokročilým NSCLC včetně fyzeální dysplazie u potkanů (dvojnásobek humánní expozice) a hematologických účinků u obou druhů (jednonásobek humánní expozice). Další vedlejší nálezy při vyšších expozicích zahrnují degenerativní změny samčích i samičích reprodukčních orgánů (dvojnásobek humánní expozice) a zvýšení fosforu v krvi s odpovídající mineralizací měkkých tkání u potkanů (\geq dvojnásobek humánní expozice) a krvácení do myokardu u potkanů (4,4násobek humánní expozice). Ke zvýšení krevního tlaku došlo u potkanů po jedné dávce 25 mg/kg (dvojnásobek). Dávka pralsetinibu bez pozorovatelných nežádoucích účinků (NOAEL) ve 13týdenních studiích byla 10 mg/kg/den u obou druhů s odpovídajícími mezemi expozice (AUC) rovnými 1x humánní expozice.

Z hlediska lokální expozice a toxicity nebyly ani u jednoho druhu zjištěny žádné gastrointestinální poruchy až do NOAEL = 10 mg/kg (0,9násobek humánní expozice). Při vyšších dávkách byly zjištěny gastrointestinální vředy a krvácení u opic.

Embryotoxicita/teratogenita

Podle studie embryofetálního vývoje bylo podání pralsetinibu potkanům během organogeneze teratogenní a embryotoxické při expozicích nižších než rovnovážná humánní klinická expozice (AUC) při dávce 400 mg jednou denně. Přibližně při 0,2násobku humánní expozice byly zjištěny malformace včetně viscerálních (především ledvin a dělohy) a skeletálních (obratle, žebra, chrupavky a centrální vertebrální anomálie). Postimplantační ztráta se objevila při 0,5násobku humánní expozice a incidence vzrostla na 100 % při 1,5násobku humánní expozice.

Reprodukční toxicita

Podle specializované studie fertility a raného embryonálního vývoje prováděné na léčených samcích potkanů spárených s léčenými samicemi potkanů neovlivnil pralsetinib schopnost páření samců ani samic ani schopnost zabřeznutí. V souladu s výsledky studie embryofetální toxicity ale byla zjištěna postimplantační ztráta již při nízkých dávkách 5 mg/kg (přibližně 0,3násobek humánní expozice (AUC) při klinické dávce 400 mg na základě toxikokinetických údajů z 13týdenní toxikologické studie na potkanech). Při úrovni dávky 20 mg/kg (přibližně 2,5 až 3,6násobek humánní expozice) došlo k úplné resorpci plodu u 82 % samic s 92% postimplantační ztrátou (časná resorpce).

V samostatné studii fertility a raného embryonálního vývoje, ve které byli samci potkanů, kterým byl podáván pralsetinib, páření s neléčenými samicemi potkanů, nebylo intrauterinní přežívání embryí (průměrné podíly postimplantačních ztrát ve vrhu a průměrné počty a podíly životaschopných embryí ve vrhu) ovlivněno podáváním pralsetinibu samcům v dávce 20 mg/kg (přibližně 1,4násobek expozice u člověka (AUC) při klinické dávce 400 mg na základě toxikokinetických údajů získaných v této studii). Kromě toho nebyly v této studii pozorovány žádné účinky pralsetinibu na reprodukční výkonnost samců (ukazatele páření, fertility a březosti).

Ve 13týdenní toxikologické studii s opakovaným podáním byly u samečů potkanů přítomné mikroskopické známky tubulární degenerace/atrofie ve varlatech se sekundárními buněčnými zbytky a snížením množstvím spermií v lumenu nadvarlete; to odpovídalo nižším průměrným hmotnostem varlat a nadvarlat a měkkým a malým varlatům při hrubém pozorování. U samic potkanů byla zjištěna degenerace žlutého tělíska ve vaječniku. U obou pohlaví byly tyto účinky zjištěny při dávkách pralsetinibu ≥ 10 mg/kg/den odpovídajících přibližně 0,9násobku humánní expozice (AUC) při klinické dávce 400 mg.

Ve 13týdenní toxikologické studii s opakovaným podáním opicím v dávkách až 10 mg/kg/den (přibližně jednonásobek humánní expozice při dávce 400 mg jednou denně) nebyly zjištěny žádné nálezy na reprodukčních orgánech.

Genotoxicita a kancerogenita

Bakteriální reverzní mutační test (Amesův test) *in vitro* neprokázal mutagenitu pralsetinibu a výsledky vyšetření chromozomálních aberací humánních periferních lymfocytů *in vitro* a mikronukleárního vyšetření kostní dřeně u potkanů *in vivo* byly negativní.

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity pralsetinibu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Hypromelóza
Mikrokrytalická celulóza
Předbobtnalý škrob

Hydrogenuhlíčan sodný
Monohdrát kyseliny citronové
Magnesium-stearát

Obal tobolky

Brilantní modř FCF (E 133)
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)

Potisk

Šelak
Propylenglykol (E 1520)
Hydroxid draselný
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem (polypropylen) a s ochrannou fólií a sáčkem s vysoušedlem (silikagel).

Velikosti balení: 60, 90 nebo 120 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

EU/1/21/1555/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. listopadu 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 13. září 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (EC) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
K dalšímu potvrzení účinnosti a bezpečnosti pralsetinibu v léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou fúzí RET předá držitel rozhodnutí o registraci výsledky studie BLU-667-2303 – randomizované, otevřené studie fáze 3 pralsetinib versus standardní léčba v první linii léčby metastazujícího NSCLC s prokázanou fúzí RET.	31. prosince 2026

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gavreto 100 mg tvrdé tobolky
pralsetinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pralsetinibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek
90 tvrdých tobolek
120 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Sáček s vysoušedlem, který je v lahvičce, nepolykejte

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

gavreto 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Gavreto 100 mg tvrdé tobolky
pralsetinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pralsetinibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 tvrdých tobolek
90 tvrdých tobolek
120 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Sáček s vysoušedlem, který je v lahvičce, nepolykejte

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Logo Roche

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Gavreto 100 mg tvrdé tobolky pralsetinibum

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Gavreto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Gavreto užívat
3. Jak se přípravek Gavreto užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Gavreto uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Gavreto a k čemu se používá

Co je přípravek Gavreto

Přípravek Gavreto je protinádorový léčivý přípravek obsahující léčivou látku pralsetinib.

K čemu se přípravek Gavreto používá

Přípravek Gavreto se používá k léčbě dospělých s pokročilým stadiem určitého druhu plicního nádorového onemocnění zvaného nemalobuněčný karcinom plic, který se projevuje specifickým přeskupením genu zvaného RET. Použije se, pokud jste dosud nebyl(a) léčen(a) jiným inhibítozem RET.

Jak přípravek Gavreto působí

U pacientů s nádorovým onemocněním vyvolaným změnou genu RET vede změna genu k tvorbě abnormální bílkoviny s názvem fúzní protein RET, která může vést k nekontrolovanému růstu buněk a nádoru. Přípravek Gavreto blokuje účinek fúzních proteinů RET, a tím může zpomalit nebo zastavit růst plicního nádoru. Může také přispět ke zmenšení nádoru.

Máte-li dotazy týkající se mechanismu účinku přípravku Gavreto nebo proč Vám byl přípravek Gavreto předepsán, zeptejte se lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Gavreto užívat

Neužívejte přípravek Gavreto

- jestliže jste alergický(á) na pralsetinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Gavreto se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- jestliže jste měl(a) v minulosti problém s plícemi nebo dýcháním kromě karcinomu plic
- jestliže máte vysoký krevní tlak
- jestliže jste měl(a) problém s játry
- jestliže jste měl(a) problém s krvácením
- jestliže jste někdy měl(a) tuberkulózu nebo pokud jste byl(a) v úzkém kontaktu s někým, kdo má nebo měl tuberkulózu. Lékař Vám může provést testy, aby zjistil, zda máte tuberkulózu.

Přípravek Gavreto může vyvolat nežádoucí účinky, o kterých musíte neprodleně informovat lékaře. K nim patří:

- **zánět plic (pneumonitida).** Přípravek Gavreto může během léčby způsobit těžký, život ohrožující otok (zánět) plic, který může vést k úmrtí. Projevy se mohou podobat projevům karcinomu plic. Při výskytu jakýchkoliv nových nebo při zhoršení stávajících příznaků včetně potíží s dýcháním, dušnosti, kašle s vykašláváním hlenu nebo bez vykašlávání nebo horečky se okamžitě obraťte na lékaře.
- **vysoký krevní tlak (hypertenze).** Přípravek Gavreto může zvyšovat krevní tlak. Lékař Vám změří krevní tlak před zahájením léčby, 1 týden po zahájení léčby a dále podle potřeby. Máte-li vysoký krevní tlak, který není dostatečně kontrolován přípravky na snížení krevního tlaku, poraďte se s lékařem, protože je důležité, aby byla před zahájením léčby přípravkem Gavreto zajištěna úprava krevního tlaku.
- **játerní porucha (zvýšené aminotransferázy).** Lékař provede rozbor krve před zahájením léčby, každé 2 týdny po dobu prvních tří měsíců léčby a dále podle potřeby, aby zkontroloval, zda se u Vás během užívání přípravku Gavreto nevyskytují problémy s játry. V případě výskytu jakýchkoliv následujících projevů okamžitě informujte lékaře: zežloutnutí kůže nebo očního bělma, bolest na pravé straně břicha, tmavá moč, svědění kůže, menší pocit hladu než obvykle, pocit na zvracení nebo zvracení, pocit únavy, snadnější krvácení nebo snadnější tvorba modřin než obvykle.
- **problémy s krvácením.** Při léčbě přípravkem Gavreto může dojít k závažnému krvácení. Při výskytu kteréhokoliv následujícího příznaku se okamžitě obraťte na lékaře: zvracení krve nebo zvratků, které vypadají jako kávová sedlina, vykašlávání krve nebo krevních sraženin, růžová nebo hnědá moč, červená nebo černá (dehtovitá) stolice, neobvyklé krvácení nebo modřiny, neobvykle silné menstruační krvácení, neobvyklé vaginální krvácení, časté krvácení z nosu, ospalost nebo potíže s probouzením.
- **abnormální EKG.** Léčba přípravkem Gavreto může vést k abnormálnímu EKG. Před zahájením léčby a během léčby přípravkem Gavreto Vám bude provedeno EKG. Případné točení hlavy nebo bušení srdce oznamte lékaři, protože se může jednat o příznak abnormálního EKG.

Během užívání přípravku Gavreto sledujte případný výskyt těchto příznaků. Další informace jsou uvedeny v bodu 4 „Možné nežádoucí účinky“.

Děti a dospívající

Nebyly provedeny žádné studie přípravku Gavreto u dětí a dospívajících. Přípravek Gavreto nedávejte dětem ani dospívajícím do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Gavreto

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Gavreto může ovlivnit fungování jiných léků a některé jiné léky mohou ovlivnit fungování přípravku Gavreto.

Jestliže užíváte některý z následujících léků, informujte o tom lékaře nebo lékárníka ještě před tím, než začnete přípravek Gavreto užívat:

Následující přípravky mohou zvyšovat koncentraci přípravku Gavreto v krvi:

- přípravky k léčbě AIDS/HIV (např. ritonavir nebo sachinavir)
- přípravky k léčbě infekcí. To zahrnuje přípravky k léčbě plísňových infekcí (antimykotika, např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) a přípravky k léčbě některých bakteriálních infekcí (antibiotika, např. telithromycin)
- nefazodon k léčbě deprese.

Následující přípravky mohou snižovat účinnost přípravku Gavreto:

- přípravky k léčbě epileptických záchvatů nebo křečí (antiepileptika, např. fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital)
- přípravky k léčbě tuberkulózy (např. rifampicin, rifabutin)
- třezalka tečkovaná, rostlinný přípravek k léčbě deprese.

Přípravek Gavreto může ovlivnit účinnost jiných léků včetně:

- cyklosporinu
- paklitaxelu
- warfarinu.

Přípravek Gavreto mohou ovlivňovat i jiné přípravky, které zde nejsou uvedeny.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Přípravek Gavreto s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem Gavreto nepijte grapefruitovou šťávu a nejezte grapefruity a hořké (sevillské) pomeranče.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Antikoncepce u žen:

Během užívání tohoto léčivého přípravku byste neměla otěhotnět. Jste-li schopna otěhotnět, musíte během léčby a nejméně 2 týdny po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci (například dvoubariérovou antikoncepční metodu, jako je kondom a poševní pesar). Přípravek Gavreto může snižovat účinnost hormonální antikoncepce (např. antikoncepčních tablet); hormonální antikoncepce proto nemusí být považována za vysoce účinnou metodu. Nemůžete-li se hormonální antikoncepci vyhnout, musíte ji používat v kombinaci s kondomem.

Antikoncepce u mužů:

Muži s partnerkou, která může otěhotnět, musí během léčby a nejméně 1 týden po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci včetně bariérové metody.

Poradte se se svým lékařem o správných metodách antikoncepce pro Vás a Vaši partnerku (Vašeho partnera).

Těhotenství:

Užívání přípravku Gavreto během těhotenství se nedoporučuje, není-li to zcela nezbytné. Během léčby přípravkem Gavreto se vyhněte otěhotnění, protože přípravek může poškodit nenarozené dítě. Lékař s Vámi probere možná rizika užívání přípravku Gavreto během těhotenství.

Lékař může před zahájením léčby přípravkem Gavreto zkontrolovat, zda nejste těhotná.

Kojení:

Kojíte-li nebo plánujete-li kojit, oznamte to lékaři. Není známo, zda přípravek Gavreto přechází do mateřského mléka. Během léčby přípravkem Gavreto a nejméně 1 týden po poslední dávce nesmíte kojit. Poradte se se svým lékařem, jak nejlépe máte během této doby dítě krmit.

Plodnost:

Přípravek Gavreto může trvale ovlivnit Vaši schopnost mít děti. Doporučujeme Vám, abyste se před zahájením léčby přípravkem Gavreto poradil(a) s lékařem o možnosti uchování spermatu nebo vajíček.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Gavreto může ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Přípravek Gavreto může vyvolat únavu. V takovém případě neřídte ani neobsluhujte stroje, dokud příznaky neodezní. Poradte se s lékařem nebo lékárníkem, zda je vhodné, abyste řídil(a) nebo obsluhoval(a) stroje.

Přípravek Gavreto obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Gavreto užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je 400 mg (4 tobolky) užívaná ústy jednou denně.

V případě nežádoucích účinků může lékař dávku upravit nebo může léčbu dočasně přerušit či trvale ukončit. Bez porady se svým lékařem dávku neměňte a přípravek Gavreto nevysazujte.

Přípravek Gavreto se užívá ústy. Tobolky se polykají vcelku nalačno a zapíjejí se sklenicí vody. Nejméně dvě hodiny před užitím a nejméně jednu hodinu po užití přípravku Gavreto nejzte.

Pokud budete po užití přípravku Gavreto zvracet, neberte si náhradní dávku. Další den si vezměte pravidelnou dávku přípravku Gavreto.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Gavreto, než jste měl(a)

Jestliže jste omylem užil(a) více tobolek, okamžitě se poradte s lékařem. Můžete potřebovat lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Gavreto

Jestliže si zapomenete vzít dávku přípravku Gavreto, vezměte si ji tentýž den, jakmile si vzpomenete. Další den si vezměte pravidelnou dávku přípravku Gavreto.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejčastější nežádoucí účinky

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Pokud se u Vás vyskytnou následující nežádoucí účinky, sdělte to okamžitě svému lékaři (viz také bod 2):

- nové nebo zhoršující se projevy zahrnující potíže s dýcháním, dušnost nebo kašel s vykašláváním hlenu nebo bez vykašlávání nebo horečku
- vysoký krevní tlak
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma, bolest na pravé straně břicha, tmavá moč, svědění kůže, menší pocit hladu než obvykle, pocit na zvracení nebo zvracení, pocit únavy, snadnější krvácení nebo tvorba modřin než obvykle (možné známky problému s játry)
- krvácení s příznaky, jako je vykašlávání krve.

Další nežádoucí účinky:

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- plicní infekce
- infekce močového měchýře
- pokles počtu červených krvinek zjištěný při krevním testu
- pokles určitého druhu bílých krvinek (např. neutrofilů, lymfocytů aj.) zjištěný při krevním testu
- nízká hladina krevních destiček
- zvýšené nebo snížené množství minerálů v krvi zjištěné při krevním testu
- změna chuti
- bolest hlavy
- zvýšený krevní tlak
- krvácení
- zánět plic
- kašel
- dušnost
- zácpa
- průjem
- suché oči, ústa a kůže
- bolest břicha
- zvracení
- zežloutnutí kůže a očí
- vyrážka
- bolest kostí nebo svalů
- nedostatek energie
- otoky (např. chodidel, kotníků, obličeje, očí, kloubů)
- horečka

- změna množství některých látek tvořených v játrech (aspartátaminotransferáza, alaninaminotransferáza, alkalická fosfatáza, bilirubin) zjištěná při krevním testu
- zvýšené množství důležité látky používané k hodnocení funkce ledvin (kreatinin) zjištěné při krevním testu
- zvýšené množství látky důležité pro fungování svalů (enzym kreatinfosfokináza) zjištěné při krevním testu.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- bolestivý otok a boláky v ústech
- prodloužení QT intervalu na EKG.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- tuberkulóza.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Gavreto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je lahvička poškozená nebo vykazuje známky nedovolené manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Gavreto obsahuje

- Léčivou látkou je pralsetinibum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje pralsetinibum 100 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - tobolka obsahuje: hypromelózu, mikrokrytalickou celulózu, předbobtnalý škrob, hydrogenuhličitan sodný, monohydrát kyseliny citronové a magnesium-stearát (viz bod 2 „Přípravek Gavreto obsahuje sodík“)
 - víčko a tělo tobolky obsahuje: brilantní modř FCF (E 133), hypromelózu a oxid titaničitý (E 171)
 - potiskový inkoust obsahuje: šelak, propylenglykol (E 1520), hydroxid draselný a oxid titaničitý (E 171).

Jak přípravek Gavreto vypadá a co obsahuje toto balení

Gavreto 100 mg tvrdé tobolky jsou světle modré neprůhledné tvrdé tobolky s bílým potiskem „BLU-667“ na těle tobolky a „100 mg“ na víčku tobolky.

Přípravek Gavreto je dostupný v umělohmotné lahvičce s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 60, 90 nebo 120 tvrdých tobolek a sáček s vysoušedlem. Krabička obsahuje jednu lahvičku.

Sáček s vysoušedlem ponechte v lahvičce. Malý sáček s vysoušedlem obsahuje látku, která pohlcuje vlhkost a chrání tobolky před vlhkostí. Vysoušedlo nepolykejte.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.