

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

GAVRETO 100 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 100 mg pralsetinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Lys blå, opak hard kapsel, størrelse 0 (22 mm lang x 7 mm bred) merket med "BLU-667" på kapselbunnen og "100 mg" på kapseltoppen i hvitt blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Gavreto er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert RET- (REarranged during Transfection) fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal startes av lege med erfaring i bruk av kreftlegemidler.

Pasientseleksjon for behandling av RET-fusjonspositiv avansert NSCLC skal baseres på en validert testmetode.

Dosering

Den anbefalte dosen er 400 mg pralsetinib én gang daglig på tom mage (se administrasjonsmåte). Behandlingen skal pågå inntil sykdomsprogresjon eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Hvis oppkast oppstår etter en dose med pralsetinib, skal pasienten ikke ta en ekstra dose, men fortsette med neste planlagte dose.

Utelatt dose

Dersom en dose pralsetinib glemmes, skal pasienten ta den glemte dosen så snart som mulig på samme dag. Den planlagte daglige doseringsplanen for pralsetinib skal gjenopptas neste dag.

Dosejustering ved bivirkninger

Behandlingsavbrudd med eller uten dosereduksjon kan vurderes for å håndtere bivirkninger basert på alvorlighetsgrad og klinisk presentasjon.

Pasienter kan få sin dose redusert med 100 mg om gangen til en minimumsdose på 100 mg én gang daglig. Gavreto skal seponeres permanent hos pasienter som ikke tolererer 100 mg oralt én gang daglig.

Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger er angitt i tabell 1.

Tabell 1. Anbefalte dosejusteringer for Gavreto ved bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad^a	Dosejustering
Pneumonitt/Interstitiell lungesykdom (ILD) (se pkt. 4.4)	Grad 1 eller 2	Avbryt behandling med Gavreto frem til bivirkningen har gått tilbake. Gjenoppta med redusert dose. Seponer Gavreto permanent ved tilbakevendende pneumonitt/ILD.
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent ved pneumonitt/ILD
Hypertensjon	Grad 3	Avbryt behandling med Gavreto ved grad 3 hypertensjon som vedvarer til tross for optimal antihypertensiv behandling. Gjenoppta med redusert dose når hypertensjonen er under kontroll.
	Grad 4	Seponer Gavreto permanent.
Forhøyede transaminaser	Grad 3 eller 4	Avbryt behandling med Gavreto og monitorer aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT) én gang ukentlig inntil grad 1 eller baseline er oppnådd. Gjenoppta med redusert dose. Dersom forhøyede transaminaser gjentar seg med grad 3 eller høyere, seponeres Gavreto permanent.
Blødninger	Grad 3 eller 4	Avbryt behandling med Gavreto inntil bedring til grad 1. Gjenoppta med redusert dose. Seponer Gavreto permanent ved livstruende eller gjentatte alvorlige blødninger.

Bivirkning	Alvorlighetsgrad^a	Dosejustering
QT-forlengelse	Grad 3	Avbryt behandling med Gavreto ved QTc-intervall > 500 ms inntil QTc returnerer til < 470 ms. Gjenoppta med samme dose dersom risikofaktorer som forårsaket QT-forlengelse er identifisert og korrigert. Gjenoppta behandling med redusert dose dersom risikofaktorer som forårsaket QT-forlengelse ikke er identifisert.
	Grad 4	Seponer Gavreto permanent dersom pasienten har livstruende arytmi.
Andre klinisk signifikante bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller 4	Avbryt behandling med Gavreto inntil bedring til ≤ grad 2. Gjenoppta med redusert dose. Seponer permanent ved tilbakevendende grad 4 bivirkninger.

^a Bivirkningene er gradert basert på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versjon 4.03

Dosejustering ved bruk sammen med cytokrom P-450 (CYP)3A4 og/eller P-glykoprotein (P-gp) hemmere

Samtidig bruk av pralsetinib med noen av de følgende skal unngås (se pkt. 4.4 og 4.5):

- Kombinerte P-gp og sterke CYP3A4-hemmere
- Sterke CYP3A4-hemmere
- Moderate CYP3A4-hemmere
- P-gp-hemmere
- Kombinerte P-gp og moderate CYP3A4-hemmere

Dersom samtidig administrering med noen av de ovennevnte hemmerne ikke kan unngås, skal nåværende dose av pralsetinib reduseres som anbefalt i tabell 2. Etter at den samtidig administrerte hemmeren har vært seponert i 3-5 halveringstider for hemmeren, skal dosen av pralsetinib som ble tatt før bruk av hemmeren gjenopptas.

Tabell 2. Anbefalte dosejusteringer for Gavreto ved samtidig administrering med CYP3A4- og/eller P-gp-hemmere

Nåværende dose av Gavreto	Anbefalt dose av Gavreto	
	Kombinerte P-gp og sterke CYP3A4-hemmere	<ul style="list-style-type: none"> • Sterke CYP3A4-hemmere • Moderate CYP3A4-hemmere • P-gp-hemmere • Kombinerte P-gp og moderate CYP3A4-hemmere
400 mg oralt én gang daglig	200 mg oralt én gang daglig	300 mg oralt én gang daglig
300 mg oralt én gang daglig	200 mg oralt én gang daglig	200 mg oralt én gang daglig
200 mg oralt én gang daglig	100 mg oralt én gang daglig	100 mg oralt én gang daglig

Dosejustering ved bruk sammen med CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk av pralsetinib med sterke eller moderate CYP3A4-induktorer skal unngås (se pkt. 4.4 og 4.5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering anbefales for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CL_{CR}] 30 til 89 ml/min estimert ved Cockcroft-Gault). Pralsetinib har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} 15 til 29 ml/min) eller terminal nyresykdom ($CL_{CR} < 15$ ml/min). Da eliminering av pralsetinib via nyrene er ubetydelig, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales for pasienter med mild (total bilirubin \leq øvre normalgrense [ULN] og aspartataminotransferase [ASAT] $>$ ULN eller total bilirubin $>$ 1 til 1,5 ganger ULN og enhver ASAT), moderat (total bilirubin $>$ 1,5 til 3 ganger ULN og enhver ASAT) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $>$ 3 ganger ULN og enhver ASAT) (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering anbefales for pasienter fra 65 år og over (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av pralsetinib hos pediatriske pasienter under 18 år med RET-fusjonspositiv avansert NSCLC har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Gavreto er til oral bruk. Pasienter skal svelge de harde kapslene hele med et glass vann på tom mage. De skal ikke spise minst to timer før og minst en time etter å ha tatt pralsetinib (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pneumonitt/ILD

Alvorlige, livstruende eller fatale tilfeller av pneumonitt/ILD har blitt rapportert hos pasienter som fikk pralsetinib i kliniske studier (se pkt. 4.8). Pasienter med klinisk symptomatisk pneumonitt eller ILD ble ekskludert fra kliniske studier.

Pasienter skal rådes til å kontakte helsepersonell umiddelbart hvis de opplever nye eller forverrede respiratoriske symptomer.

Pasienter som får akutte eller forverrede respiratoriske symptomer som indikerer pneumonitt/ILD (f.eks. dyspné, hoste og feber), skal undersøkes for å ekskludere andre potensielle årsaker. Hvis pneumonitt/ILD vurderes å være knyttet til pralsetinib skal dosering med Gavreto avbrytes, reduseres eller seponeres permanent, avhengig av alvorlighetsgraden av bekreftet pneumonitt/ILD (se pkt. 4.2).

Hypertensjon

Hypertensjon ble observert hos pasienter behandlet med pralsetinib i kliniske studier (se pkt. 4.8). Behandlingsrelatert hypertensjon ble vanligvis behandlet med antihypertensiva.

Behandling med Gavreto skal ikke initieres hos pasienter med ukontrollert hypertensjon. Preeksisterende hypertensjon skal være tilstrekkelig kontrollert før oppstart av behandling med Gavreto. Monitorering av blodtrykket er anbefalt etter 1 uke, deretter minst månedlig og som klinisk indisert. Antihypertensiv behandling skal initieres eller tilpasses etter behov. Doseringen skal avbrytes, reduseres eller seponeres permanent avhengig av alvorlighetsgraden av hypertensjon observert under behandling med Gavreto (se pkt. 4.2).

Forhøyede transaminaser

Alvorlige tilfeller av forhøyede transaminaser er rapportert hos pasienter som fikk pralsetinib i kliniske studier (se pkt. 4.8).

ALAT og ASAT skal monitoreres før initiering av Gavreto, annenhver uke de første 3 månedene, deretter månedlig og som klinisk indisert. Behandling med Gavreto skal avbrytes, reduseres eller seponeres permanent avhengig av alvorlighetsgraden av transaminaseøkning observert under behandling med Gavreto (se pkt. 4.2).

Blødninger

Alvorlige, inkludert fatale, blødninger kan oppstå med Gavreto. Hos pasienter med livstruende eller gjentatte alvorlige blødninger skal Gavreto seponeres permanent (se pkt. 4.2).

QT-forlengelse

Forlengelse av QT-intervallet har blitt observert hos pasienter som har fått Gavreto i kliniske studier (se pkt. 4.8). Pasientene skal derfor ha et QTc-intervall ≤ 470 ms og serum-elektrolytter innenfor normalområdet før oppstart av behandling med Gavreto. Hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi skal korrigeres både før og under Gavreto-behandlingen. Elektrokardiogram (EKG) og serum-elektrolytter skal monitoreres i slutten av første uke og første måned av Gavreto-behandlingen, deretter ved jevne mellomrom som klinisk indisert, avhengig av tilstedeværelse av andre risikofaktorer (f.eks. samtidig diare, oppkast, kvalme eller samtidig behandling med andre legemidler).

Pralsetinib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med hjerterytmier eller forlenget QT-intervall i anamnesen, samt hos pasienter som får sterke CYP3A4-hemmere eller legemidler man vet er assosiert med QT/QTc-forlengelse.

Det kan være nødvendig med behandlingsavbrudd, dosejustering eller seponering av Gavreto (se pkt 4.2).

Tuberkulose

Tuberkulose, hovedsakelig ekstrapulmonal, er rapportert hos pasienter som får Gavreto. Før behandlingsstart bør pasienter evalueres for aktiv og inaktiv (“latent”) tuberkulose i henhold til lokale anbefalinger. For pasienter med aktiv eller latent tuberkulose, skal standard antimykobakteriell behandling initieres før behandling med Gavreto startes.

Legemiddelinteraksjoner

Samtidig administrering av Gavreto med kombinerte P-gp-hemmere og sterke CYP3A4-hemmere, P-gp-hemmere, sterke eller moderate CYP3A4-hemmere eller kombinerte P-gp- og moderate CYP3A4-hemmere skal unngås fordi de kan øke plasmakonsentrasjonen av pralsetinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administrering av Gavreto med sterke eller moderate CYP3A4-induktorer skal unngås fordi de kan redusere plasmakonsentrasjonen av pralsetinib (se pkt. 4.2 og pkt. 4.5).

Fertilitet og graviditet

Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere må bruke sikker prevensjon, inkludert en barrieremetode, under behandling med Gavreto og minst 1 uke etter siste dose (se pkt. 4.6).

Fertile kvinner skal frarådes å bli gravide under behandling med Gavreto. Kvinnelige pasienter under behandling med pralsetinib må bruke en ikke-hormonell prevensjonsmetode med høy grad av sikkerhet, da pralsetinib kan ødelegge effekten av hormonelle prevensjonsmidler. Dersom hormonelt prevensjonsmiddel ikke kan unngås, må kondom brukes sammen med det hormonelle prevensjonsmidlet. Sikker prevensjon må brukes inntil minst 2 uker etter siste dose (se pkt. 4.6).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver hard kapsel, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

CYP3A4- og/eller P-gp-hemmere

P-gp-hemmere: Samtidig administrering av en enkeltdose på 200 mg pralsetinib med ciklosporin enkeltdose på 600 mg (en P-gp og svak-moderat CYP3A4-hemmer) hos friske forsøkspersoner økte pralsetinib AUC_{0-∞} med 81 % og C_{max} med 48 %, i forhold til en dose på 200 mg pralsetinib administrert alene.

Kombinerte P-gp og sterke CYP3A4-hemmere: Samtidig administrering av 200 mg pralsetinib én gang daglig med itraconazol 200 mg én gang daglig (en P-gp-hemmer og sterk CYP3A4) økte pralsetinib AUC_{0-∞} med 251 % og C_{max} med 84 %, sammenliknet med pralsetinib administrert alene.

Samtidig administrering av pralsetinib med P-gp og/eller sterke eller moderate CYP3A4-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonen av pralsetinib, noe som kan øke risikoen for bivirkninger av pralsetinib. Samtidig administrering av pralsetinib med de følgende skal unngås (se pkt. 4.4):

- kombinerte P-gp og sterke CYP3A4-hemmere (inkludert, men ikke begrenset til, ketokonazol, itraconazol, kobicistat, klaritromycin, ritonavir eller saquinavir)

- sterke CYP3A4-hemmere (inkludert, men ikke begrenset til, telitromycin, troleandomycin, vorikonazol, ceritinib, idelalisib, nefazodon, nelfinavir eller grapefruktjuice)
- moderate CYP3A4-hemmere (inkludert, men ikke begrenset til, aprepitant, ciprofloksacin, conivaptan, crizotinib, flukonazol, fluvoksamin, imatinib, isavukonazol eller tofisopam)
- P-gp-hemmere (inkludert, men ikke begrenset til, ciklosporin, karvedilol eller kinidin)
- kombinerte P-gp og moderate CYP3A4-hemmere (inkludert, men ikke begrenset til, dronedaron, diltiazem, erytromycin, verapamil)

Hvis samtidig administrering med noen av de ovennevnte hemmerne ikke kan unngås, skal nåværende dose av pralsetinib reduseres (pkt. 4.2).

Sterke CYP3A4-induktorer

Samtidig administrering av pralsetinib med sterke CYP3A4-induktorer kan redusere plasmakonsentrasjonen av pralsetinib, noe som kan redusere effekten av pralsetinib.

Samtidig administrering av 400 mg pralsetinib som en enkeltdose med rifampin 600 mg én gang daglig (en sterk CYP3A4-induktor) reduserte pralsetinib $AUC_{0-\infty}$ med 68 % og C_{max} med 30 %. Derfor skal samtidig administrering av pralsetinib med sterke CYP3A4-induktorer (inkludert, men ikke begrenset til karbamazepin, fenytoin, rifabutin, rifampicin og Johannesurt [*Hypericum perforatum*]) unngås (se pkt. 4.4).

Sensitive substrater for CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 og MATE2-K med smal terapeutisk indeks

Samtidig administrering av pralsetinib kan endre eksponeringen av sensitive substrater for CYP enzymer (CYP3A4, CYP2C9 og CYP2C8) og transportører (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 og MATE2-K). Legemidler med smal terapeutisk indeks som er substrater for disse CYP -enzymene og transportørene (inkludert, men ikke begrenset til, ciklosporin, paklitaxel og warfarin) skal unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon hos kvinner og menn

Fertile kvinner skal informeres om at pralsetinib kan forårsake fosterskade (se pkt. 5.3).

Graviditetsstatusen for fertile kvinner skal bekreftes før oppstart av behandling med Gavreto.

Fertile kvinner må bruke ikke-hormonell prevensjon med høy grad av sikkerhet under behandling og i minst 2 uker etter siste dose med Gavreto (se pkt. 4.4).

Menn med fertile kvinnelige partnere må bruke sikker prevensjon, inkludert en barrieremetode, under behandling med Gavreto og i minst 1 uke etter siste dose med Gavreto.

Pasienter skal rådes til å kontakte helsepersonell umiddelbart om de blir gravide eller om det er mistanke om graviditet mens de tar Gavreto.

Graviditet

Ingen data er tilgjengelig på bruk av pralsetinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Basert på virkningsmekanisme og funn i dyrestudier, kan pralsetinib forårsake fosterskade når administrert til gravide kvinner.

Gavreto skal ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med pralsetinib.

Amming

Det er ukjent om pralsetinib eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal avbrytes under behandling med Gavreto og i 1 uke etter den siste dosen.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data på effekten av pralsetinib på fertilitet.

Basert på prekliniske sikkerhetsfunns kan fertiliteten bli redusert under behandling med pralsetinib (se pkt. 5.3). Menn og kvinner bør søke råd om effektive fertilitetsbevarende tiltak før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Gavreto har liten påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Forsiktighet skal utvises ved bilkjøring eller bruk av maskiner, da pasienter kan oppleve fatigue ved bruk av Gavreto (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var anemi (53,0 %), forhøyet aspartataminotransferase (49,1 %), nøytropeni (46,7 %), muskel-skjelettsmerte (44,4 %), forstoppelse (43,9 %), fatigue (42,2 %), forhøyet alaninaminotransferase (37,0 %), leukopeni (37,0 %) og hypertensjon (35,0 %).

De vanligste alvorlige (serious) bivirkningene var pneumoni (15,6 %), pneumonitt (5,7 %) og anemi (5,2 %).

De vanligste intense (severe) bivirkningene var anemi (22,4 %), nøytropeni (21,1 %), hypertensjon (17,6 %), pneumoni (15,4 %) og lymfopeni (17,4 %).

Data fra kliniske studier viser en dose-respons sammenheng for bivirkninger av grad 3 eller 4 ved høyere eksponering, og kortere tid til bivirkninger oppstår med økende doser av pralsetinib.

Dosereduksjon grunnet bivirkninger forekom hos 46,7 % av pasienter behandlet med Gavreto. De vanligste bivirkningene som førte til dosereduksjon var nøytropeni (15,6 %), anemi (10,6 %), lymfopeni (7,2 %), pneumonitt (5,7 %), økt kreatininfosfokinase i blod (5,2 %), hypertensjon (4,8 %), leukopeni (4,6 %), og fatigue (4,1 %).

Permanent seponering på grunn av bivirkninger forekom hos 10,6 % av pasienter behandlet med Gavreto. De vanligste bivirkningene som førte til permanent seponering av Gavreto var pneumoni og pneumonitt (henholdsvis 2,6 % og 2,2 %).

Bivirkningstabell

Sikkerhetspopulasjonen utgjorde totalt 540 pasienter, inkludert 281 pasienter med avansert NSCLC, i tillegg til pasienter med andre solide tumorer (inkludert RET-fusjonspositiv tyroideakreft og RET-mutasjonspositiv medullær tyroideakreft), som fikk pralsetinib med en startdose på 400 mg, se pkt. 5.1. Det er ikke sett noen klinisk relevant forskjell i sikkerhetsprofil mellom ulike indikasjoner.

Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med Gavreto i ARROW-studien er listet opp nedenfor (tabell 3), i henhold til MedDRAs organklassesystem og frekvens.

Frekvens er definert ved bruk av følgende konvensjoner: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ukjent (kan ikke estimeres ut fra de tilgjengelige data).

Innenfor hvert organklassesystem presenteres bivirkningene etter synkende frekvens og alvorlighetsgrad.

Tabell 3. Bivirkninger rapportert hos alle pasienter behandlet med 400 mg Gavreto i ARROW studien (N=540)

Organklassesystem / Bivirkning	Frekvenskategori	Alle grader %	Grad 3-4 %
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Pneumoni ¹	Svært vanlige	22,4	13,1
Urinveisinfeksjon		14,8	4,4
Tuberkulose ²	Mindre vanlig	0,7	0,4
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi ³	Svært vanlige	53,0	22,4
Nøytropeni ⁴		46,7	21,1
Leukopeni ⁵		37,0	8,9
Lymfopeni ⁶		26,9	17,4
Trombocytopeni ⁷		19,6	4,8
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Hypokalsemi	Svært vanlige	23,1	3,9
Hyperfosfatemi		17,4	0,2
Hypoalbuminemi		14,8	-
Hypofosfatemi		13,0	6,7
Hyponatremi		12,2	4,4
Nevrologiske sykdommer			
Hodepine ⁸	Svært vanlige	18,0	0,6
Smaksforstyrrelse ⁹		16,7	-
Karsykdommer			
Hypertensjon ¹⁰	Svært vanlige	35,0	17,6
Blødninger ¹¹		20,6	3,9
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Hoste ¹²	Svært vanlige	28,1	0,6
Dyspné		20,4	2,0
Pneumonitt ¹³		12,2	3,3
Gastrointestinale sykdommer			
Forstoppelse	Svært vanlige	43,9	0,6
Diaré		33,1	3,1
Kvalme		19,6	0,2
Abdominalsmerte ¹⁴		17,8	1,5
Munntørrhet		16,5	-
Oppkast		14,8	1,1
Stomatitt ¹⁵	Vanlige	6,9	1,3
Sykdommer i lever og galleveier			
Økt aspartataminotransferase*	Svært vanlige	49,1	6,9
Økt alaninaminotransferase*		37,0	4,8
Hyperbilirubinemi ¹⁶		14,4	1,7
Hud- og underhudssykdommer			
Utslett ¹⁷	Svært vanlige	19,1	-
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Muskel-skjelettsmerter ¹⁸	Svært vanlige	44,4	2,6
Økt kreatinfosfokinase i blod		16,7	7,6

Organklasser / Bivirkning	Frekvenskategori	Alle grader %	Grad 3-4 %
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Fatigue ¹⁹ Ødem ²⁰ Pyreksi	Svært vanlige	42,2 31,5 27,8	4,1 0,2 1,5
Hjertesykdommer			
QT-forlengelse ²¹	Vanlige	5,2	0,4
Sykdommer i nyrer og urinveier			
Økt kreatinin i blod	Svært vanlige	25,4	0,6
Undersøkelser			
Økt alkalisk fosfatase i blod	Svært vanlige	12,0	1,5

¹ inkluderer pneumoni, pneumocystis jirovecii-pneumoni, cytomegaloviral pneumoni, atypisk pneumoni, lungeinfeksjon, bakteriell pneumoni, hemofilus pneumoni, influensa pneumoni, streptokokk pneumoni, moraxella pneumoni, stafylokokk pneumoni, pseudomonas pneumoni, atypisk mykobakteriell pneumoni, legionellapneumoni

² de fleste rapporterte hendelsene er ekstrapulmonal tuberkulose som lymfeknute-tuberkulose, peritoneal tuberkulose og nyretuberkulose

³ inkluderer anemi, redusert hematokrit, redusert antall røde blodceller, redusert hemoglobin, aplastisk anemi

⁴ inkluderer redusert nøytrofiltall, nøytropeni

⁵ inkluderer redusert antall hvite blodceller, leukopeni

⁶ inkluderer lymfopeni, redusert lymfocytall

⁷ inkluderer trombocytopeni, redusert blodplattetall

⁸ inkluderer hodepine, spenningshodepine

⁹ inkluderer ageusi, dysgeusi

¹⁰ inkluderer hypertensjon, økt blodtrykk

¹¹ inkluderer 39 foretrukne termer fra SMQ blødning (unntatt laboratoriermer) smale, med unntak av termer relatert til invasiv legemiddeladministrasjon, termer relatert til ruptur, disseminert intravaskulær koagulopati, termer relatert til traumatisk blødning og hemoragiske termer knyttet til graviditet, fødsel eller nyfødt

¹² inkluderer hoste, slimhoste

¹³ inkluderer pneumonitt, interstitiell lungesykdom

¹⁴ inkluderer abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter

¹⁵ inkluderer stomatitt, aftøse munnsår

¹⁶ inkluderer økt bilirubin i blod, hyperbilirubinemi, økt konjugert bilirubin, økt ukonjugert bilirubin i blod

¹⁷ inkluderer utslett, makulopapuløst utslett, aknelignende dermatitt, erytem, generalisert utslett, papuløst utslett, pustuløst utslett, makuløst utslett, erytematøst utslett

¹⁸ inkluderer muskel-skjelettsmerter i bryst, myalgi, artralgi, smerte i ekstremitet, nakkesmerter, muskel-skjelettsmerter, ryggsmarter, skjelettsmerter, ryggmargssmerter, stivhet i muskler og skjelett

¹⁹ inkluderer asteni, fatigue

²⁰ inkluderer ødem, hevelse i ansiktet, perifer hevelse, perifert ødem, ansiktsødem, periorbitalt ødem, øyelokksødem, generalisert ødem, hevelse, lokalisert ødem

²¹ inkluderer elektrokardiogram QT-forlengelse, langt QT-syndrom

* i tillegg ble det rapportert transaminaseøkning i 3,7 % (0,6 % Grad 3-4)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pneumonitt/ILD

Pneumonitt og ILD forekom hos 12,2 % av 540 pasienter med NSCLC eller andre solide tumorer i ARROW-studien, som fikk Gavreto (se pkt. 4.4). Hos pasientene som fikk pneumonitt/ILD var mediantid til første hendelse 16,1 uker.

Alvorlige bivirkninger med pneumonitt/ILD ble rapportert hos 5,7 % av pasientene, inkludert grad 3 bivirkninger (2,8 %), grad 4 (0,6 %) og en fatal (grad 5) bivirkning (0,2 %).

I kliniske studier var flertallet av pasientene med pneumonitt grad 1 eller grad 2 i stand til å fortsette behandlingen uten tilbakevendende pneumonitt/ILD etter behandlingsavbrudd og dosereduksjon. Behandlingsavbrudd forekom hos 8,9 %, dosereduksjon hos 5,7 % og permanent seponering hos 2,2 % av pasientene grunnet ILD/pneumonitt. Mediantid til forbedring var 4,3 uker.

Hypertensjon

Hypertensjon (inkludert økt blodtrykk) forekom hos 35,0 % av 540 pasienter med NSCLC eller andre solide tumorer, inkluderte grad ≤ 2 bivirkninger hos 17,4 % og grad 3 hos 17,6 % av pasientene. Det ble ikke rapportert om bivirkninger grad 4 eller grad 5. Blant pasientene som fikk hypertensjon var mediantid til første hendelse 2,1 uker.

Alvorlige bivirkninger med hypertensjon ble rapportert hos 1,3 % av alle pasientene (alle grad 3 bivirkninger).

Behandlingsavbrudd forekom hos 8,0 % av pasientene, dosereduksjon hos 4,8 % og en pasient (0,2 %) hadde behov for permanent seponering. Mediantid til forbedring var 4,0 uker.

Forhøyede transaminaser

Økt ASAT forekom hos 49,1 % av 540 pasienter, inkludert grad 3 eller 4 hos 6,9 % av pasientene. Økt ALAT forekom hos 37,0 % av pasientene, inkludert grad 3 eller 4 bivirkninger hos 4,8 % av pasientene. Mediantid til første hendelse med økt ASAT var 2,1 uker og til økt ALAT var den 3,5 uker.

Alvorlige bivirkninger med økt ASAT og ALAT ble rapportert hos henholdsvis 0,7 % og 0,6 % av alle pasientene.

Behandlingsavbrudd på grunn av økt ASAT eller ALAT forekom hos henholdsvis 5,0 % og 3,9 % av pasientene og dosereduksjon forekom hos henholdsvis 2,0 % og 1,5 %. Ingen pasienter hadde behov for permanent seponering. Mediantid til forbedring var henholdsvis 6,0 og 5,1 uker for økt ASAT og ALAT.

Blødninger

Blødninger forekom hos 20,6 % av 540 pasienter, inkludert grad 3 bivirkninger hos 3,7 % av pasientene og en grad 4 eller fatal (grad 5) bivirkning som forekom hos en pasient hver (0,2 %).

Alvorlige blødningsbivirkninger ble rapportert hos 3,9 % av pasientene.

Sytten pasienter (3,1 %) hadde behov for behandlingsavbrudd. Dosereduksjon eller permanent seponering av behandling på grunn av blødning forekom hos henholdsvis 0,4 % og 0,2 % av pasientene.

QT-forlengelse

QT-forlengelse forekom hos 5,2 % av 540 pasienter med NSCLC eller andre solide tumorer. Hos 2 pasienter (0,4 %) ble hendelsen vurdert som alvorlig. Majoriteten av pasientene opplevde ikke-alvorlige hendelser – d.v.s. grad 1, hos 21 (3,9 %) og Grad 2 hos 5 pasienter (0,9 %). To pasienter (0,4 %) opplevde grad 3 hendelser av QT-forlengelse på elektrokardiogrammet, som begge gikk over. Det var ingen livstruende eller fatale QT-forlengelser. Tre pasienter (0,6 %) hadde en hendelse som ikke hadde gått over ved tidspunktet for data cut-off. Dosereduksjon eller behandlingsavbrudd var nødvendig for to pasienter med QT-forlengelse på elektrokardiogrammet. Ingen hendelser av QT-forlengelse resulterte i permanent seponering av pralsetinib.

Infeksjoner

Infeksjoner var vanlig og forekom hos 66,1 % av 540 pasienter i løpet av den mediane behandlingstiden på 15,9 måneder. De vanligste (> 10 %) som ble rapportert var pneumoni og urinveisinfeksjon (henholdsvis 22,4 % og 14,8 %).

Majoriteten av infeksjonene var milde (grad 1 eller 2) og forbigående; alvorlige infeksjoner (grad ≥ 3) forekom hos 30,4 % av pasientene (med fatale hendelser rapportert hos 4,1 %).

Alvorlige infeksjoner forekom hos 18,5 % av pasientene. Den vanligste (> 2 %) alvorlige infeksjonen var pneumoni (15,6 %), etterfulgt av urinveisinfeksjon (3,7 %) og sepsis (3,7 %). Majoriteten av pasientene som opplevde sepsis rapporterte om samtidig pneumoni eller urinveisinfeksjon.

Behandlingsavbrudd på grunn av infeksjon forekom hos 12,8 % av pasientene (hovedsakelig på grunn av pneumoni [10,9 %] og urinveisinfeksjon [2,6 %]). Dosereduksjon på grunn av infeksjon forekom hos 3,7 % av pasientene (hovedsakelig på grunn av pneumoni [3,5 %]). Permanent seponering på grunn av infeksjon var nødvendig hos 2,6 % av pasientene (hovedsakelig på grunn av pneumoni [2,6 %]).

Eldre

I ARROW studien (N = 540) var 30,9 % av pasientene 65 år og eldre. Sammenlignet med yngre pasienter (< 65) rapporterte flere pasienter ≥ 65 år om bivirkninger som førte til permanent seponering (29,3 % mot 18,8 %). Av de vanlig rapporterte hendelsene med høyere forekomst hos eldre pasienter (≥ 65), var det størst forskjell for hypertensjon sammenlignet med pasienter < 65 år. Hypertensjon er imidlertid også forventet å forekomme oftere i den eldre populasjonen. Eldre pasienter rapporterte flere bivirkninger av grad 3 eller høyere sammenlignet med yngre pasienter (89,8 % mot 78,3 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Ingen tilfeller med overdose har blitt rapportert i kliniske studier med pralsetinib. Den maksimale dosen av pralsetinib undersøkt klinisk er 600 mg oralt én gang daglig. Bivirkninger observert med denne dosen samsvarte med sikkerhetsprofilen for 400 mg én gang daglig (se pkt. 4.8).

Behandling

Det finnes ingen kjent motgift ved overdose med Gavreto. I tilfeller av mistenkt overdose skal Gavreto avbrytes og støttebehandling igangsettes. Basert på det store distribusjonsvolumet av pralsetinib og den omfattende proteinbindingen vil dialyse trolig ikke føre til betydelig fjerning av pralsetinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX23.

Virkningsmekanisme

Pralsetinib er en potent proteinkinasehemmer selektivt rettet mot onkogene RET-fusjoner (KIF5B-RET og CCDC6-RET). I NSCLC er RET-fusjoner en av de viktigste onkogene driverne. *In vitro* hemmet pralsetinib flere onkogene RET fusjoner mer potent enn andre kinaser («off-target» kinaser) ved klinisk relevante konsentrasjoner (f.eks. 81 ganger høyere selektivitet over VEGFR2). Pralsetinib viste anti-tumor aktivitet i cellekulturer og tumorimplantasjonsmodeller i dyr som representerer multiple tumortyper med onkogene RET-fusjoner (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Farmakodynamiske effekter

Kardial elektrofysiologi

Pralsetinibs potensiale til å forlenge QT-intervallet ble vurdert hos 34 pasienter med RET-fusjonspositive solide tumorer som fikk 400 mg én gang daglig i en formell EKG sub-studie.

Hos pasienter som fikk pralsetinib i ARROW-studien ble det rapportert QT-forlengelse (se pkt. 4.8). Behandlingsavbrudd eller dosejustering kan derfor være nødvendig for pasienter som behandles med pralsetinib (se pkt. 4.2 og 4.4).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten til Gavreto ble studert hos pasienter med RET-fusjonspositiv avansert NSCLC i studien BLU-667-1101 (ARROW), en ikke-randomisert, åpen, multikohort fase I/II klinisk multisenter studie. Studien inkluderte, i separate kohorter, pasienter med RET-fusjonspositiv avansert NSCLC som hadde progresjon ved platinabasert kjemoterapi, samt pasienter som hadde progresjon ved tidligere ikke-platinabasert terapi eller som var systemisk behandlingsnaive. Studien var pågående ved godkjenningstidspunktet.

Samtlige pasienter med NSCLC måtte ha målbar lokalavansert eller metastatisk sykdom i henhold til Response Evaluable Criteria in Solid Tumours (RECIST) versjon 1.1. (v1.1) og ha en RET-fusjon bestemt ved lokal testing (Next Generation Sequencing (NGS), fluorescerende *in situ* hybridisering (FISH), andre). Pasienter med asymptomatiske metastaser i sentralnervesystemet (CNS), inkludert pasienter med stabil eller redusert steroidbruk innen 2 uker før studiestart ble inkludert. Protokollen ekskluderte pasienter med en kjent primær endring i driver annet enn RET-fusjoner, pasienter med lang QT-tid syndrom eller Torsades de Pointes i anamnesen, lang QT-tid syndrom i familien, klinisk symptomatisk pneumonitt, og enhver tidligere eller pågående klinisk signifikant medisinsk tilstand som kunne påvirke pasientsikkerheten.

Det primære effektendepunktet var total responsrate (ORR) i henhold til RECIST v1.1, evaluert ved en blindet uavhengig sentral vurdering (Blinded Independent Central Review, BICR). Sekundære effektendepunkter inkluderte varighet av respons (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS).

Total RET-fusjonspositiv NSCLC populasjon

Effektpopulasjonen besto av 281 pasienter med RET-fusjonspositiv avansert NSCLC som ble behandlet med en startdose på 400 mg oralt én gang daglig, inkludert 116 behandlingsnaive og 141 som tidligere hadde fått platina-basert behandling. Ved siste data cut-off (4. mars 2022), var median oppfølgingstid 24,1 måneder.

Demografiske karakteristika for de 281 pasientene var: 54,1 % kvinner, 46,3 % av kaukasisk opphav, 45,6 % av asiatisk opphav, 3,6 % av latinamerikansk/spansk opphav, og median alder var 60,0 år (variasjon: 26 til 87) med 37,4 % \geq 65 år. Majoriteten av pasientene hadde ECOG funksjonsstatus ved baseline på 0 (29,5 %) eller 1 (68,0 %), hadde metastatisk sykdom (98,6 %), hadde aldri røyket (62,6 %) eller var tidligere røykere (33,1 %) og hadde adenokarsinom (96,8 %). Tidligere hjernemetastaser ble sett hos 34,5 % av pasientene. Pasientene som tidligere var behandlet med platina-basert kjemoterapi (N = 141) hadde median fått 2 foregående linjer med behandling (variasjon: 1-8). I tillegg til platina-basert kjemoterapi hadde 40,4 % fått PD-1/PD-L1-hemmere, 27,7 % hadde tidligere fått multikinasehemmere (MKI) og 48,9 % hadde fått tidligere strålebehandling. 15,5 % av systemisk behandlingsnaive pasienter (N = 116) hadde fått tidligere strålebehandling. RET-fusjoner ble påvist hos 75,8 % av pasientene ved bruk av NGS (36,7 % vevsprøver, 15,7 % plasmaprøver, 23,5 % ukjent), 15,3 % ved bruk av FISH, 6,0 % ukjent og 2,8 % ved bruk av andre metoder. De vanligste RET-fusjonspartnerne var KIF5B (70,1 %) og CCD6 (17,8 %).

Effektresultatene er oppsummert i tabell 4. Median tid til første respons var 1,8 måneder for den samlede populasjonen (variasjon: 0,9-20,5 måneder), samt for pasientene som tidligere var behandlet med platinabasert kjemoterapi (variasjon: 1,3-11,4 måneder) og behandlingsnaive pasienter (variasjon: 0,9-20,5 måneder).

Tabell 4: Effektresultater for RET-fusjonspositiv avansert NSCLC (ARROW) (effekt populasjon)

Effektparameter	Total (N = 281)	Tidligere behandlet med platinabasert kjemoterapi (N=141)	Tidligere behandlet med ikke- platinabasert systemisk behandling (N=24)	Behandlings- naive (N=116)
Total responsrate (ORR)^a (95 % KI)	65,8 % (60,0 %, 71,4 %)	59,6 % (51,0 %, 67,7 %)	70,8 % (48,9 %, 87,4 %)	72,4 % (63,3 %, 80,3 %)
Komplett respons, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Partiell respons, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Varighet av respons (DOR)	N = 185	N=84	N=17	N=84
DOR, median (95 % KI) i måneder	19,1 (14,5, 27,3)	23,4 (14,8, 39,4)	20,4 (9,3, NR)	13,4 (9,4, 23,1)
Pasienter med DOR ≥ 6 måneder ^b , %	79,5 %	81,0 %	94,1 %	75,0 %

NR = ikke nådd

^a Bekreftet total responsrate vurdert ved BICR

^b Kalkulert ved å bruke andelen av respondere med observert varighet av respons på 6 måneder eller mer.

Det ble ikke sett noen klinisk relevant forskjell i effekt hos pasienter med en KIF5B eller CCDC6 fusjonspartner. BICR responsrater var: ORR = 68,5 % (95 % KI: 61,5, 74,9) hos 197 pasienter med en KIF5B fusjonspartner, og ORR = 72,0 % (95 % KI: 57,5, 83,8) hos 50 pasienter med en CCDC6 fusjonspartner.

I effektpopulasjonen var CNS ORR evaluert sentralt (per RECIST v1.1), 53,3 % (95 % KI: 26,6, 78,7); 3 pasienter (20,0 %) hadde CR og 5 pasienter (33,3 %) hadde PR.

Eldre populasjon

I ARROW studien (N = 540) var 30,9 % av pasientene 65 år eller eldre. Ingen generelle forskjeller i farmakokinetikk, sikkerhet eller effekt ble observert sammenlignet med yngre pasienter.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Gavreto i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av lungekreft (småcellet og ikke-småcellet lungekreft) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

C_{max} og AUC for pralsetinib hos pasienter hadde en inkonsistent økning i doseområdet 60 mg til 600 mg én gang daglig (0,15 til 1,5 ganger anbefalt dose). Farmakokinetikken var lineær i doseområdet 200 til 400 mg hos friske frivillige forsøkspersoner. Plasmakonsentrasjonen til pralsetinib nådde steady state etter 3 til 5 dager.

Ved den anbefalte dosen på 400 mg én gang daglig (fastende), var gjennomsnittlig steady state C_{max} for pralsetinib 2840 ng/ml og gjennomsnittlig steady state område under konsentrasjonstidskurven (AUC_{0-24h}) var 40100 t•ng/ml. Gjennomsnittlig akkumuleringsratio var ~ 2 ganger etter gjentatt dosering.

Absorpsjon

Median tid til maksimal konsentrasjon (T_{max}) varierte fra 2,0 til 4,0 timer etter enkeltdoser med pralsetinib fra 60 mg til 600 mg (0,15 til 1,5 ganger godkjent anbefalt dose). Absolutt biotilgjengelighet for pralsetinib er ikke fastslått.

Effekt av mat

Etter administrering av én enkeltdose med 200 mg Gavreto sammen med et fettriikt måltid (ca. 800 til 1000 kalorier, med 50 til 60 % av kaloriene fra fett), økte gjennomsnittlig (90 % KI) C_{max} for pralsetinib med 104 % (65 %, 153 %), gjennomsnittlig (90 % KI) $AUC_{0-\infty}$ økte med 122 % (96 %, 152 %), og median T_{max} ble forsinket fra 4 til 8,5 timer sammenlignet med etter faste.

Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum for pralsetinib er 255 l ved steady state. Plasmaproteinbinding av pralsetinib er 97,1 % og er uavhengig av konsentrasjon. Blod-til-plasma ratio er 0,6 til 0,7.

Biotransformasjon

Pralsetinib er primært metabolisert av CYP3A4 og UGT1A4, og i mindre grad av CYP2D6 og CYP1A2 *in vitro*.

Etter en enkel oral dose med ca. 310 mg radioaktivt merket pralsetinib til friske forsøkspersoner, ble pralsetinib metabolitter fra oksidasjon (M531, M453, M549b) og glukuronidering (M709) påvist i små til spormengder (~ 5 %).

Eliminasjon

Den gjennomsnittlige halveringstiden i plasma for pralsetinib var 13,4 timer etter en enkeltdose med 400 mg (anbefalt dose) pralsetinib og 17,9 timer etter flere doser med 400 mg pralsetinib. Gjennomsnittlig tilsynelatende oral clearance for pralsetinib (CL/F) er 9,9 l/t ved steady state.

Etter en enkel oral dose med radioaktivt merket pralsetinib til friske forsøkspersoner ble 72,5 % av den radioaktive dosen gjenfunnet i avføring (66 % som uendret) og 6,1 % i urin (4,8 % som uendret).

In vitro-studier med CYP-substrater

In vitro-studier indikerer at pralsetinib er en tidsavhengig hemmer av CYP3A4/5 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Pralsetinib kan ha potensiale til å hemme eller indusere CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4/5 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

In vitro-studier med legemiddeltransportører

In vitro-studier indikerer at pralsetinib kan ha potensial til å hemme P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 og MATE2-K ved klinisk relevante konsentrasjoner. *In vitro*-studier indikerer også at pralsetinib kan være et potensielt substrat for P-gp ved klinisk relevante konsentrasjoner (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Basert på populasjons-PK-modellen ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til pralsetinib basert på alder (19 til 87 år), kjønn, rase (hvit, svart eller asiatisk), kroppsvekt (34,9 til 128 kg), mildt nedsatt leverfunksjon, eller mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} 30 til 89 ml/min estimert ved Cockcroft-Gault). Derfor er ingen dosemodifikasjoner nødvendig i de ovenfor nevnte spesielle populasjonene. Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} 15 til 29 ml/min) og nyresykdom i sluttstadiet ($CL_{CR} < 15$ ml/min) på farmakokinetikken til pralsetinib er ukjent (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkelt oral dose på 200 mg pralsetinib var maksimal pralsetinib-eksponering lik hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (som definert av Child-Pugh-kriteriene) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon, med geometrisk gjennomsnittsratio (GMR) (90 % KI) på 98,6 % (59,7, 163) for C_{max} og 112 % (65,4, 193) for $AUC_{0-\infty}$. Hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (som definert av Child-Pugh-kriteriene), var $AUC_{0-\infty}$ også lik sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (85,8 % [51,1, 144]). C_{max} var litt lavere hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon, med en C_{max} GMR på 67,9 % (35,3, 131). Ubundet C_{max} ($C_{max,u}$) og $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty,u}$) var litt høyere hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (som definert av Child-Pugh-kriteriene) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon, med $C_{max,u}$ GMR på 129 % (70,4, 236) og $AUC_{0-\infty,u}$ GMR på 163 % (98,7, 268). Det var ingen klar sammenheng mellom C_{max} eller $AUC_{0-\infty}$ og Child-Pugh total score eller komponentene i Child-Pugh score. Lignende PK-resultater ble oppnådd når personer med nedsatt leverfunksjon ble klassifisert etter NCI-ODWG-kriterier.

Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering

I studier med varighet opptil 13 uker i rotter og cynomolgusaper, inkluderte primærfunnene ved eksponering tilsvarende human steady state-eksponering (AUC) ved 400 mg én gang daglig hos pasienter med avansert NSCLC fyseal dysplasi hos rotte (2 ganger margin), og hematologiske effekter (1 gang margin) hos begge arter. Ytterligere skadelige funn ved høyere eksponering inkluderer degenerative endringer i reproduksjonsorganene hos begge kjønn (2 ganger margin), økning i blodfosfor med korresponderende mineralisering i bløtvev hos rotter (≥ 2 ganger margin), og myokardblødning hos rotter (4,4 ganger margin). Økt blodtrykk ble sett hos rotter etter en enkeltdose på 25 mg/kg (2 ganger). Høyeste dose uten observerbar skadelig effekt, NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect-Level), for pralsetinib i 13-ukersstudiene var 10 mg/kg/dag for begge arter, noe som tilsvarer eksponerings- (AUC) margin på 1 gang relativt til human eksponering. Når det gjelder lokal eksponering og toksisitet ble det ikke vist gastrointestinal påvirkning hos noen av artene opp til NOAEL-dosen på 10 mg/kg (0,9 ganger human margin). Gastrointestinale sår og blødninger ble sett hos aper ved høyere doser.

Embryotoksisitet / teratogenisitet

I en embryoføtal utviklingsstudie var administrering av pralsetinib til rotter under organogenezen teratogent og embryotoksisk ved eksponering under human steady state klinisk eksponering (AUC), ved doser på 400 mg én gang daglig. Misdannelser, inkludert viscerale misdannelser (primært nyre og ureter) og skjelettmisdannelser (vertebrale-, ribbein-, ribbensbrusk- og sentrale vertebrale anomaliteter) ble sett ved omtrent 0,2 ganger human eksponering. Postimplantasjonstap forekom ved 0,5 ganger human eksponering, og økte til forekomst på 100 % ved 1,5 ganger human eksponering.

Reproduksjonstoksisitet

I en studie dedikert til fertilitet og tidlig fosterutvikling utført i behandlede hannrotter parete med behandlede hunnrotter, hadde ikke pralsetinib noen effekt på paring hos noen av kjønnene eller evnen til å bli drektig. I overensstemmelse med funnene fra studien på embryoføtal utviklingstoksisitet forekom det imidlertid postimplantasjonstap ved doser så lave som 5 mg/kg (ca. 0,3 ganger human eksponering (AUC) ved klinisk dose på 400 mg basert på toksikokinetiske data fra 13-ukersstudien på toksikologi hos rotter). Ved dosenivået 20 mg/kg (ca. 2,5 – 3,6 ganger human eksponering) hadde 82 % av hunnrottene fullstendig resorberte kull, med 92 % postimplantasjonstap (tidlige resorpsjoner). I en separat studie på fertilitet og tidlig fosterutvikling hvor hannrotter som hadde fått pralsetinib ble parete med ubehandlede hunnrotter, var fostrenes overlevelse i livmoren (gjennomsnittlig andel av kullet med postimplantasjonstap, og gjennomsnittlig antall og andel av kullet av levedyktige fostere) uberørt av pralsetinib administrering hos hanner i dosenivået 20 mg/kg (omtrent 1,4 ganger human eksponering (AUC) ved klinisk dose 400 mg basert på toksikokinetiske data samlet inn i denne studien). I tillegg ble det ikke observert noen pralsetinib relatert effekt på hanneres reproduksjonsevne (paring, fertilitet og graviditetsindeks) i denne studien.

I en 13-ukers toksisitetsstudie med gjentatt dosering ble det hos hannrotter vist mikroskopiske bevis på tubulær degenerasjon/atrofi i testikler med sekundær cellulær debris og redusert antall sperm i lumen til epididymis, noe som samsvarte med lavere gjennomsnittlig vekt av testikkel og epididymis og makroskopiske observasjoner av myke og små testikler. Hos hunnrotter ble det vist degenerasjon av corpus luteum i eggstokkene. For begge kjønn ble disse effektene observert ved pralsetinibdoser ≥ 10 mg/kg/dag, ca. 0,9 ganger human eksponering basert på AUC ved klinisk dose på 400 mg. Ingen funn ble beskrevet i reproduksjonsorganer i en 13-ukers toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos aper ved dosenivåer opp til 10 mg/kg/dag (ca. 1 gang human eksponering ved doser på 400 mg én gang daglig).

Gentoksisitet og karsinogenisitet

Pralsetinib var ikke mutagent *in vitro* i bakteriell revers mutasjons- (Ames) test og var negativ i både *in vitro* kromosomaberrasjonstest i humane lymfocytter og *in vivo* i mikronukleustester av benmarg hos rotter.

Karsinogenisitetstudier med pralsetinib har ikke blitt utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Hypromellose
Mikrokrystallinsk cellulose
Pregelatinisert stivelse
Natriumhydrogenkarbonat
Sitronsyre
Magnesiumstearat

Kapselskall

Briljantblå FCF (E 133)
Hypromellose
Titandioksid (E 171)

Trykkfarge

Skjellakk
Propylenglykol (E 1520)
Kaliumhydroksid
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med lokk med barnesikring (polypropylen), induksjonsforsegling og et tørkemiddel i beholderen (silikagel).

Pakningsstørrelser: 60, 90 eller 120 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. november 2021
Dato for siste fornyelse: 15. september 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/en>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For videre å bekrefte effekt og sikkerhet av pralsetinib i behandling av voksne pasienter med RET-fusjonspositiv avansert NSCLC, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene fra studie BLU-667-2303, en randomisert, åpen, fase 3-studie av pralsetinib versus behandlingsstandard for førstelinjebehandling av RET-fusjonspositiv metastatisk NSCLC.	31. desember 2026

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gavreto 100 mg harde kapsler
pralsetinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg pralsetinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler
90 harde kapsler
120 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg posen med tørkemiddel som er i boksen

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1555/001 60 harde kapsler
EU/1/21/1555/002 90 harde kapsler
EU/1/21/1555/003 120 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

gavreto 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gavreto 100 mg harde kapsler
pralsetinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg pralsetinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler
90 harde kapsler
120 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg posen med tørkemiddel som er i boksen

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1555/001 60 harde kapsler
EU/1/21/1555/002 90 harde kapsler
EU/1/21/1555/003 120 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Gavreto 100 mg harde kapsler

pralsetinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Gavreto er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Gavreto
3. Hvordan du bruker Gavreto
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Gavreto
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Gavreto er og hva det brukes mot

Hva Gavreto er

Gavreto er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet pralsetinib.

Hva Gavreto brukes mot

Gavreto brukes til å behandle voksne med langtkomne stadier av en form for lungekreft kalt 'ikke-småcellet lungekreft' ('NSCLC'), som har en spesifikk endring i et gen kalt RET (REarranged during Transfection), og som ikke har fått behandling med en annen RET-hemmer tidligere.

Hvordan Gavreto virker

Hos pasienter med kreft som skyldes et endret RET-gen, fører endringen i genet til at kroppen lager et unormalt protein kalt et RET-fusjonsprotein, som kan føre til ukontrollert cellevekst og kreft. Gavreto blokkerer RET fusjonsproteinets aktivitet og kan forsinke eller hindre lungekreften fra å vokse. Det kan kanskje også redusere kreftsvulsten.

Dersom du har noen spørsmål om hvordan Gavreto virker eller hvorfor dette legemidlet har blitt skrevet ut til deg, bør du spørre legen.

2. Hva du må vite før du bruker Gavreto

Bruk ikke Gavreto

- dersom du er allergisk overfor pralsetinib eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Gavreto.

- dersom du tidligere har hatt lunge- eller pusteproblemer annet enn lungekreft.
- dersom du har hatt høyt blodtrykk.
- dersom du har hatt leverproblemer.
- dersom du har hatt blødningsproblemer
- dersom du noen gang har hatt tuberkulose eller dersom du har vært i nær kontakt med noen som har eller har hatt tuberkulose. Legen din kan utføre tester for å se om du har tuberkulose.

Gavreto kan føre til bivirkninger som du må fortelle legen om umiddelbart. Disse inkluderer:

- **betennelse i lungene (pneumonitt).** Gavreto kan forårsake alvorlig, livstruende eller dødelig hevelse (betennelse) i lungene under behandlingen. Symptomene kan ligne på de fra lungekreften. Si fra til legen umiddelbart dersom du får nye eller forverrede symptomer, inkludert pustevansker, kortpustethet eller hoste med eller uten slim eller feber.
- **høyt blodtrykk (hypertensjon).** Gavreto kan øke forekomsten av høyt blodtrykk. Legen vil måle blodtrykket ditt før behandlingen starter, etter 1 uke med behandling, og deretter ved behov. Dersom du har høyt blodtrykk som ikke er godt kontrollert med blodtrykksmedisiner, snakk med legen, da det er viktig å være sikker på at blodtrykket ditt er under kontroll før behandling med Gavreto starter.
- **leverskade (økte transaminaser).** Legen vil ta blodprøver før behandlingen starter, så annenhver uke de første 3 månedene av behandlingen, og deretter ved behov. Dette er for å kontrollere at du ikke har noen problemer med leveren mens du tar Gavreto. Si fra til legen umiddelbart dersom du får noen av de følgende symptomene: gulfarging av huden eller av det hvite i øynene, smerte på høyre side av magen, mørk urin, kløende hud, mindre sultfølelse enn vanlig, kvalme eller oppkast, tretthetsfølelse, blødninger eller at blåmerker oppstår lettere enn normalt.
- **blødningsproblemer.** Alvorlige blødninger kan forekomme under behandling med Gavreto. Si fra til legen umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene: oppkast av blod eller oppkast som ligner kaffegrut, hoster opp blod eller blodkaker, rosa eller brun urin, rød eller svart (ligner på tjære) avføring, uvanlig blødning eller blåmerker i huden, menstruasjonsblødning som er kraftigere enn vanlig, uvanlig vaginal blødning, neseblødninger som opptrer ofte, døsigheit eller har vanskelig for å holde deg våken.
- **unormal EKG.** Gavreto kan forårsake unormal EKG. Det vil bli tatt EKG før og under behandlingen med Gavreto. Si fra til legen dersom du føler deg svimmel eller får hjertebank siden det kan være symptomer på unormalt EKG.

Følg med på dette mens du tar Gavreto. Se 'Bivirkninger' i avsnitt 4 for mer informasjon.

Barn og ungdom

Gavreto har ikke blitt undersøkt hos barn eller ungdom. Dette legemidlet skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Gavreto

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Gavreto kan påvirke hvordan andre legemidler virker, og visse andre legemidler kan påvirke hvordan Gavreto virker.

Snakk med lege eller apotek før du tar Gavreto dersom du tar noen av de følgende legemidlene:

Følgende legemidler kan øke konsentrasjonen av Gavreto i blodet:

- visse legemidler som brukes til å behandle aids/hiv (f.eks. ritonavir, sakonavir, cobicistat)
- visse legemidler som brukes til å behandle infeksjoner. Disse inkluderer legemidler som behandler soppinfeksjoner (soppdrepende legemidler slik som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) og legemidler som behandler visse typer bakterielle infeksjoner (antibiotika slik som klaritromycin, erytromycin)
- visse legemidler som brukes til å behandle depresjon (slik som fluvoxamin, nefazodon)
- visse legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk og uregelmessig hjerterytme (slik som verapamil, diltiazem)

Følgende legemidler kan redusere effekten av Gavreto:

- legemidler som brukes for å stanse krampeanfallet (anti-epileptika slik som fenytoin eller karbamazepin)
- legemidler som brukes til å behandle tuberkulose (f.eks. rifampicin, rifabutin)
- Johannesurt, et naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon

Gavreto kan påvirke måten andre legemidler virker på, inkludert:

- ciklosporin
- paklitaksel
- warfarin

Legemidlene listet opp her er ikke nødvendigvis de eneste som kan påvirke eller bli påvirket av Gavreto.

Snakk med legen eller apotek for råd før du tar noen form for legemiddel.

Inntak av Gavreto sammen med mat og drikke

Du skal unngå å drikke grapefruktjuice, og å spise grapefrukt eller pomerans (Sevilla-appelsiner) under behandling med Gavreto.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Prevensjon for kvinner:

Du skal unngå å bli gravid mens du tar dette legemidlet. Dersom du er i stand til å få barn, må du bruke en svært sikker prevensjonsmetode (f.eks. dobbel barriereprevensjon slik som kondom og pessar) under behandling og i minst 2 uker etter avsluttet behandling. Gavreto kan redusere virkningen av hormonelle prevensjonsmetoder (f.eks. p-piller), derfor kan ikke hormonelle prevensjonsmidler anses som svært sikre. Dersom hormonelt prevensjonsmiddel ikke kan unngås, må det brukes sammen med kondom.

Prevensjon for menn:

Menn med kvinnelige partnere som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon, inkludert en barrieremetode, under behandling og i 1 uke etter avsluttet behandling.

Snakk med legen om de riktige prevensjonsmetodene for deg og partneren din.

Graviditet:

Dette legemidlet er ikke anbefalt under graviditet hvis ikke helt nødvendig. Unngå å bli gravid under behandling med dette legemidlet, da det kan skade det ufødte barnet. Legen vil snakke med deg om mulige risikoer ved å bruke Gavreto under graviditet.

Legen kan kontrollere om du er gravid før du starter behandlingen med dette legemidlet.

Amming:

Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme. Det er ikke kjent om Gavreto går over i morsmelk. Du skal ikke amme under behandling med dette legemidlet og i minst 1 uke etter den siste dosen. Snakk med legen om den beste måten å mate barnet ditt på i løpet av denne tiden.

Fertilitet:

Det er mulig at dette legemidlet kan påvirke evnen din til å få barn permanent. Du oppfordres til å snakke med lege om å bevare sæd eller eggceller før bruk av Gavreto.

Kjøring og bruk av maskiner

Gavreto kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Gavreto kan få deg til å føle deg utmattet. Dersom det skjer, skal du ikke kjøre eller bruke større maskiner inntil symptomene avtar. Snakk med legen din om det er greit for deg å kjøre eller bruke maskiner.

Gavreto inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver hard kapsel, og er så godt som "natriumfritt"

3. Hvordan du bruker Gavreto

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 400 mg (4 kapsler) som tas via munnen én gang daglig.

Hvis du får bivirkninger kan legen endre dosen din, midlertidig stanse eller permanent stanse behandlingen. Ikke endre dosen din eller slutt å ta Gavreto hvis ikke legen sier det.

Gavreto er til oral bruk. Svelg kapslene hele med et glass vann på tom mage. Ikke spis på minst to timer før og minst én time etter å ha tatt Gavreto.

Hvis du kaster opp etter en dose med Gavreto skal du ikke ta en ekstra dose. Ta den vanlige dosen med Gavreto dagen etter.

Dersom du tar for mye av Gavreto

Hvis du har tatt for mange kapsler ved et uhell, ta kontakt med lege umiddelbart. Du kan trenge helsehjelp.

Dersom du har glemt å ta Gavreto

Hvis du glemmer en dose med Gavreto, ta den så fort du husker det samme dag. Ta den vanlige dosen med Gavreto dagen etter.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Noen bivirkninger kan være alvorlige. Ta kontakt med lege umiddelbart hvis du får noen av de følgende bivirkningene (se også avsnitt 2):

- Nye eller forverrede symptomer på pustevansker, kortpustethet, eller hoste med eller uten slim, eller feber.
- Høyt blodtrykk.
- Gulfarging av huden eller av det hvite i øynene, smerte på høyre side av magen, mørk urin, kløende hud, mindre sultfølelse enn vanlig, kvalme eller oppkast, tretthetsfølelse, blødninger eller at blåmerker oppstår lettere enn normalt (mulige tegn på leverproblemer).
- Blødning med symptomer som å hoste opp blod.

Andre bivirkninger:

Snakk med lege eller apotek dersom du merker noen av disse bivirkningene:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Lungeinfeksjon
- Blæreinfeksjon
- Blodprøve som viser reduksjon av antall røde blodceller
- Blodprøve som viser reduksjon av en type hvite blodceller (f.eks. nøytrofile, lymfocytter etc.)
- Redusert nivå av blodplater
- Blodprøver som viser økt eller redusert mengde mineraler i blodet
- Endret smak
- Hodepine
- Økt blodtrykk
- Blødning
- Lungeinflammasjon
- Hoste
- Kortpustethet
- Forstoppelse
- Diaré
- Tørre øyne, tørr munn og hud
- Magesmerter
- Oppkast
- Gul hud og gulfarging av det hvite i øyne
- Utslett
- Skjelett- eller muskelsmerter
- Mangel på energi
- Hevelser (f.eks. i føtter, ankler, ansikt, øyne, ledd)
- Feber
- Blodprøver som viser endrede mengder av stoffer som produseres av leveren (aspartataminotransferase, alaninaminotransferase, alkalisk fosfatase, bilirubin)
- Blodprøve som viser økt nivå av et stoff som er viktig for å vurdere nyrefunksjonen (kreatinin)
- Blodprøve som viser økt mengde i blodet av et enzym som er viktig for muskelfunksjonen (kreatinfosfokinase)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Smertefull hevelse og sår i munnen
- Forlenget QT-intervall sett på EKG

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Tuberkulose

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Gavreto

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på boksen og ytterkartongen etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at boksen er skadet eller viser tegn på at den har vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Gavreto

- Virkestoff er pralsetinib. Hver harde kapsel inneholder 100 mg pralsetinib.
- Andre innholdsstoffer:
 - Kapselinnhold: hypromellose, mikrokrystallinsk cellulose, pregelatinisert stivelse, natriumhydrogenkarbonat, sitronsyre, magnesiumstearat (se avsnitt 2 «Gavreto inneholder natrium»).
 - Kapselskallet inneholder: briljantblå FCF (E 133), hypromellose og titandioksid (E 171).
 - Trykkfargen inneholder: skjellakk, propylenglykol (E 1520), kaliumhydroksid og titandioksid (E 171).

Hvordan Gavreto ser ut og innholdet i pakningen

Gavreto 100 mg harde kapsler er lyseblå, opake harde kapsler merket med “BLU-667” på kapselbunnen og “100 mg” på kapseltoppen i hvitt blekk.

Gavreto er tilgjengelig i plastbokser med barnesikkert lokk som inneholder 60, 90 eller 120 harde kapsler og en pose med tørkemiddel. Hver kartong inneholder én boks.

Behold posen med tørkemiddel i boksen. Tørkemiddelet er et fuktabsorberende materiale fylt i en liten pose for å beskytte kapslene mot fuktighet.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/en> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.