

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gavreto 100 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg pralsetynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Jasnoniebieska, nieprzezroczysta kapsułka twarda, rozmiaru 0 (22 mm długości x 7 mm szerokości) z nadrukowanymi białym tuszem „BLU-667” na korpusie kapsułki i „100 mg” na wieczku kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Gavreto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z RET-dodatnim (ang. *Rearranged During Transfection*, RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem RET.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być inicjowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dobór pacjentów do leczenia RET-dodatniego zaawansowanego NDRP powinien zostać przeprowadzony na podstawie zwalidowanego testu.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 400 mg pralsetynibu raz na dobę na pusty żołądek (patrz sposób podawania). Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.

Jeśli po przyjęciu dawki pralsetynibu wystąpią wymioty, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, lecz kontynuować przyjęcie kolejnej dawki o zaplanowanej porze.

Pominięcie przyjęcia dawki

Jeśli dawka pralsetynibu zostanie pominięta, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę tak szybko jak to możliwe tego samego dnia. Następnego dnia należy wznowić przyjmowanie dobowych dawek pralsetynibu zgodnie z planem.

Modyfikacja dawkowania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, na podstawie stopnia nasilenia oraz objawów klinicznych należy rozważyć przerwanie leczenia z redukcją lub bez redukcji dawki.

Dawka podawana pacjentom może być zmniejszana o 100 mg do minimalnej dawki 100 mg raz na dobę.

U pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować dawki 100 mg przyjmowanej doustnie raz na dobę należy trwale zakończyć stosowanie produktu leczniczego Gavreto.

Zalecane modyfikacje dawkowania z powodu wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Gavreto z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie^a	Modyfikacja dawki
Zapalenie płuc/Śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>Interstitial lung disease, ILD</i>) (patrz punkt 4.4)	Stopień 1. lub 2.	Przerwać leczenie produktem leczniczym Gavreto do czasu ustąpienia objawów. Wznówić leczenie zmniejszoną dawką. Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Gavreto w przypadku nawracającego zapalenia płuc/ILD.
	Stopień 3. lub 4.	Trwale zakończyć leczenie w przypadku zapalenia płuc/ILD.
Nadciśnienie tętnicze	Stopień 3.	Przerwać leczenie produktem leczniczym Gavreto w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego Stopnia 3., które utrzymuje się pomimo stosowania optymalnej terapii przeciwnadciśnieniowej. Wznówić leczenie zmniejszoną dawką, gdy nadciśnienie tętnicze jest pod kontrolą.
	Stopień 4.	Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Gavreto.
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie produktem leczniczym Gavreto i monitorować aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) raz w tygodniu do czasu poprawy do Stopnia 1. lub stanu wyjściowego. Wznówić leczenie zmniejszoną dawką. W przypadku gdy aktywność transaminaz ponownie ulegnie zwiększeniu do Stopnia 3. lub wyższego, trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Gavreto.

Działanie niepożądane	Nasilenie^a	Modyfikacja dawki
Zdarzenia krwotoczne	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie produktem leczniczym Gavreto do czasu poprawy do Stopnia 1. Wznović leczenie zmniejszoną dawką. Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Gavreto w przypadku wystąpienia zagrażających życiu lub nawracających, ciężkich zdarzeń krwotocznych.
Wydłużenie odstępu QT	Stopień 3.	Przerwać leczenie produktem leczniczym Gavreto w przypadku wydłużenia odstępu QT >500 ms do czasu powrotu odstępu QT do wartości <470 ms. Wznović leczenie tą samą dawką, jeśli czynniki ryzyka powodujące wydłużenie odstępu QT zostaną zidentyfikowane i skorygowane. Wznović leczenie zmniejszoną dawką, jeśli nie zostaną zidentyfikowane inne czynniki ryzyka powodujące wydłużenie odstępu QT.
	Stopień 4.	Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Gavreto, jeśli u pacjenta występuje zagrażająca życiu arytmia.
Inne działania niepożądane istotne klinicznie (patrz punkt 4.8)	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie produktem leczniczym Gavreto do czasu poprawy do Stopnia ≤2. Wznović leczenie zmniejszoną dawką. Trwale zakończyć w przypadku nawracających działań niepożądanych Stopnia 4.

^a Działania niepożądane sklasyfikowane według Kryteriów Wspólnej Terminologii dla Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Nowotworów (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE) wersja 4.03

Modyfikacje dawki podczas stosowania z silnymi inhibitorami cytochromu P-450 (CYP)3A4 lub połączenia inhibitorów glikoproteiny P (P-gp) i silnych inhibitorów CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania pralsetynibu ze znanymi silnymi inhibitorami CYP3A4 lub połączeniem inhibitora P-gp i silnego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.4 i 4.5). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podania z silnym inhibitorem CYP3A4 lub połączeniem inhibitora P-gp i silnego inhibitora CYP3A4, obecnie stosowana dawka pralsetynibu powinna zostać zmniejszona zgodnie z zaleceniami w Tabeli 2. Po przerwaniu stosowania silnego inhibitora CYP3A4 lub połączenia inhibitora P-gp i silnego inhibitora CYP3A4 na 3-5 okresów półtrwania, należy wznowić stosowanie pralsetynibu w dawce przyjmowanej przed zastosowaniem inhibitora.

Tabela 2. Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Gavreto podczas jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub połączenia inhibitora P-gp i silnego inhibitora CYP3A4

Obecnie stosowana dawka produktu leczniczego Gavreto	Zalecana dawka produktu leczniczego Gavreto
400 mg doustnie raz na dobę	200 mg doustnie raz na dobę
300 mg doustnie raz na dobę	200 mg doustnie raz na dobę
200 mg doustnie raz na dobę	100 mg doustnie raz na dobę

Modyfikacje dawki podczas stosowania z silnymi induktorami CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania pralsetynibu z silnymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.4 i 4.5). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podania z silnym induktorem CYP3A4, dawka pralsetynibu powinna zostać zwiększona do dwukrotności obecnie stosowanej dawki początkowej w 7. dniu jednoczesnego podawania pralsetynibu z silnym induktorem CYP3A4. Po zakończeniu stosowania silnego induktora CYP3A4 po co najmniej 14 dniach, należy wznowić stosowanie pralsetynibu w dawce przyjmowanej przed zastosowaniem induktora.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny [CL_{CR}] 30 do 89 ml/min określony wzorem Cockcrofta-Gaulta) nie jest zalecane dostosowanie dawki. Nie badano pralsetynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR} 15 do 29 ml/min) lub schyłkową chorobą nerek ($CL_{CR} < 15$ ml/min). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową chorobą nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki, ponieważ pralsetynib jest wydalany przez nerki w znikomej ilości (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita \leq górnej granicy normy [GGN] i AspAT $>$ GGN lub bilirubina całkowita > 1 do $1,5 \times$ GGN i każda wartość AspAT) nie jest zalecane dostosowanie dawki. Pralsetynibu nie badano u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby, dlatego nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i więcej nie zaleca się dostosowania dawki (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pralsetynibu w grupie pacjentów w wieku poniżej 18 lat z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP. Żadne dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Gavreto jest przeznaczony do stosowania doustnego. Pacjenci powinni połykać kapsułki w całości popijając szklanką wody, na pusty żołądek. Nie powinno się spożywać pokarmu na co najmniej dwie godziny przed i przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu pralsetynibu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie płuc/ILD

Zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne przypadki zapalenia płuc/ILD u pacjentów, którzy otrzymywali pralsetynib w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). Z badań klinicznych wykluczono pacjentów, u których wystąpiły kliniczne objawy zapalenia płuc lub ILD.

Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego kontaktu z przedstawicielem zawodu medycznego w celu zgłoszenia nowych lub pogarszających się objawów oddechowych.

Pacjentów, u których wystąpiły ostre lub pogarszające się objawy oddechowe wskazujące na zapalenie płuc/ILD (np. duszności, kaszel i gorączka), należy zbadać pod kątem wykluczenia innych potencjalnych przyczyn. Jeśli podejrzewany jest związek zapalenia płuc/ILD z pralsetynibem, dawkowanie produktu leczniczego Gavreto powinno zostać przerwane, zmniejszone lub trwale zakończone na podstawie nasilenia potwierdzonych przypadków zapalenia płuc/ILD (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych pralsetynibem w badaniach klinicznych obserwowano występowanie nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.8). Nadciśnienie tętnicze związane z terapią było najczęściej leczone za pomocą leków przeciwnadciśnieniowych.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Gavreto u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Istniejące wcześniej nadciśnienie tętnicze należy odpowiednio kontrolować przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gavreto. Monitorowanie ciśnienia krwi jest zalecane po 1 tygodniu, a następnie co najmniej raz w miesiącu oraz zgodnie z zaleceniami klinicznymi. Należy rozpocząć lub odpowiednio dostosować terapię przeciwnadciśnieniową. Leczenie produktem leczniczym Gavreto należy przerwać, zmniejszyć dawkę lub trwale zakończyć w zależności od nasilenia nadciśnienia tętniczego obserwowanego podczas leczenia produktem leczniczym Gavreto (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

U pacjentów, którzy otrzymywali pralsetynib w badaniach klinicznych, zgłaszano ciężkie przypadki zwiększenia aktywności transaminaz (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować aktywność ALAT i AspAT przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gavreto, co 2 tygodnie w trakcie pierwszych 3 miesięcy, następnie co miesiąc oraz zgodnie z zaleceniami klinicznymi. Na podstawie stopnia nasilenia aktywności transaminaz obserwowanego podczas terapii produktem leczniczym Gavreto leczenie powinno zostać przerwane, dawka zmniejszona lub trwale zakończone (patrz punkt 4.2).

Zdarzenia krwotoczne

Podczas stosowania produktu leczniczego Gavreto mogą wystąpić ciężkie, w tym śmiertelne, zdarzenia krwotoczne. U pacjentów, u których wystąpiło zagrażające życiu lub nawracające ciężkie krwawienie, należy trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego Gavreto (patrz punkt 4.2).

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Gavreto w badaniach klinicznych, obserwowano wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.8). Dlatego u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Gavreto wartość odstępu QT powinna być ≤ 470 ms i stężenie elektrolitów w surowicy powinno być w granicach normy. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gavreto oraz w jego trakcie należy skorygować hipokaliemię, hipomagnezemię i hipokalcemię. Należy monitorować elektrokardiogram (EKG) i stężenie elektrolitów w surowicy pod koniec pierwszego tygodnia i

pierwszego miesiąca leczenia produktem leczniczym Gavreto, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, również w zależności od obecności innych czynników ryzyka (np. współistniejącej biegunki, wymiotów, nudności, jednoczesnego stosowania leków).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania pralsetynibu u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, jak również u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A4 lub produkty lecznicze, o których wiadomo, że są związane z wydłużeniem odstępu QT/QTc.

Stosowanie produktu leczniczego Gavreto może wymagać przerwania, modyfikacji dawki lub zaprzestania stosowania (patrz punkt 4.2).

Interakcje lekowe

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Gavreto z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub połączeniem P-gp i silnego inhibitora CYP3A4, ponieważ mogą one spowodować zwiększenie stężenia pralsetynibu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Gavreto z silnymi induktorami CYP3A4, ponieważ mogą one zmniejszyć stężenie pralsetynibu w osoczu (patrz punkt 4.2 i punkt 4.5).

Płodność i ciąża

Podczas leczenia produktem leczniczym Gavreto i przez co najmniej 1 tydzień po podaniu ostatniej dawki, mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.6).

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby unikały zajścia w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Gavreto. Podczas leczenia pralsetynibem u kobiet jest wymagana wysoce skuteczna niehormonalna metoda antykoncepcji, ponieważ pralsetynib może unieczynnić hormonalne środki antykoncepcyjne. Jeśli hormonalna metoda antykoncepcji jest nieunikniona, w połączeniu z metodą hormonalną musi zostać zastosowana prezerwatywa. Należy kontynuować stosowanie skutecznej antykoncepcji przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w kapsułce twardej, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Dane z badań *in vitro* wskazują, że pralsetynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i transportowany przez P-gp. Induktory i inhibitory CYP3A4 i P-gp mogą zatem zmieniać stężenie pralsetynibu w osoczu.

Substancje czynne, które mogą wpływać na pralsetynib

Silne inhibitory CYP3A4 lub połączenie P-gp i silnych inhibitorów CYP3A4

Jednoczesne podawanie pralsetynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub połączeniem inhibitorów P-gp i silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie pralsetynibu w osoczu, co może zwiększać częstość i nasilenie działań niepożądanych pralsetynibu. Jednoczesne podawanie 200 mg pralsetynibu raz na dobę z 200 mg itraconazolu raz na dobę (silny inhibitor CYP3A4 i P-gp) zwiększało C_{max} pralsetynibu o 84% i $AUC_{0-\infty}$ o 251% w porównaniu z pralsetynibem stosowanym samodzielnie.

Należy zatem unikać jednoczesnego podawania pralsetynibu z silnymi inhibitorami CYP3A lub połączeniem P-gp i silnych inhibitorów CYP3A4 (włączając, ale nie ograniczając się do rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny, ketokonazolu, itraconazolu, worykonazolu, pozakonazolu, nefazodonu, grejpfrutów lub gorzkich pomarańczy) (patrz punkt 4.4). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub połączeniem P-gp i silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć obecnie stosowaną dawkę pralsetynibu (patrz punkt 4.2).

Silne induktory CYP3A4

Jednoczesne podawanie pralsetynibu z silnymi induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenie pralsetynibu w osoczu, co może zmniejszać skuteczność pralsetynibu. Jednoczesne podawanie 400 mg pralsetynibu w pojedynczej dawce z 600 mg ryfampicyny raz na dobę (silny induktor CYP3A4) zmniejszyło C_{max} pralsetynibu o 30% a $AUC_{0-\infty}$ o 68%. Na podstawie analizy PK populacji słabe induktory CYP3A4 zmniejszyły narażenie na pralsetynib, ale nie były istotne klinicznie u pacjentów z NDRP.

Należy zatem unikać jednoczesnego podawania pralsetynibu z silnymi induktorami CYP3A (włączając, ale nie ograniczając się do karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyliny, ryfampicyny i ziela dziurawca [*Hypericum perforatum*]) (patrz punkt 4.4). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy zwiększyć dawkę pralsetynibu (patrz punkt 4.2).

Wrażliwe substraty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 oraz MATE2-K o wąskim indeksie terapeutycznym

Jednoczesne podawanie pralsetynibu może zmieniać ekspozycję wrażliwych substratów enzymów CYP (CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C8) oraz transporterów (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 i MATE2-K). Należy unikać stosowania leków będących substratami tych enzymów CYP i transporterów o wąskim indeksie terapeutycznym (włączając, ale nie ograniczając się do cyklosporyny, paklitakselu i warfaryny).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja kobiet i mężczyzn

Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym, że pralsetynib może powodować uszkodzenia płodu (patrz punkt. 5.3).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gavreto należy zweryfikować stan ciążowy kobiet w wieku rozrodczym.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną niehormonalną antykoncepcję podczas leczenia i przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Gavreto (patrz punkt 4.4).

Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem leczniczym Gavreto i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Gavreto.

Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku zajścia w ciążę lub podejrzenia ciąży podczas stosowania produktu leczniczego Gavreto.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pralsetynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Na podstawie mechanizmu działania i wyników badań na zwierzętach pralsetynib może powodować uszkodzenia płodu, gdy jest podawany kobietom w okresie ciąży.

Nie należy stosować produktu leczniczego Gavreto w czasie ciąży, o ile stan kliniczny pacjentki nie wymaga leczenia pralsetynibem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy pralsetynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Karmienie piersią powinno zostać przerwane podczas leczenia produktem leczniczym Gavreto i na czas 1 tygodnia po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak danych z badań klinicznych dotyczących wpływu pralsetynibu na płodność.

Na podstawie nieklinicznych wyników badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, podczas leczenia pralsetynibem może dojść do upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3). Przed leczeniem mężczyźni i kobiety powinni zasięgnąć porady dotyczącej skutecznego zachowania płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Gavreto ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, ponieważ u pacjentów może wystąpić zmęczenie w trakcie leczenia produktem leczniczym Gavreto (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (47,2%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (46,0%), neutropenia (43,9%), zaparcie (41,9%), ból mięśniowo-szkieletowy (39,8%), zmęczenie (37,3%), leukopenia (35,4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (33,9%) oraz nadciśnienie tętnicze (33,0%). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc (11,7%), nieinfekcyjne zapalenie płuc (5,3%) oraz niedokrwistość (3,8%).

Na podstawie danych z badań klinicznych, zaobserwowano zależność ekspozycja-odpowiedź dla każdego działania niepożądanego Stopnia 3. lub 4. przy wyższej ekspozycji, z szybszym czasem wystąpienia działań niepożądanych przy wzrastającej ekspozycji na pralsetynib.

Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 41,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Gavreto. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi skutkującymi zmniejszeniem dawki były: neutropenia (14,0%), niedokrwistość (8,5%), limfopenia (5,3%), nieinfekcyjne zapalenie płuc (5,3%), leukopenia (4,2%), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (4,0%), nadciśnienie tętnicze (4,0%) oraz zmęczenie (3,8%).

Trwałe zakończenie stosowania z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 8,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Gavreto. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego zaprzestania stosowania produktu leczniczego Gavreto były zapalenie płuc i nieinfekcyjne zapalenie płuc (1,9% dla każdego).

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Populacja, u której oceniano bezpieczeństwo stosowania, obejmuje łącznie 528 pacjentów, w tym 281 pacjentów z zaawansowanym NDRP, a także pacjentów z innymi guzami litymi (w tym rakiem tarczycy z fuzją RET i rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET), którzy otrzymywali pralsetynib

w dawce początkowej 400 mg, patrz punkt 5.1. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa we wszystkich wskazaniach.

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Gavreto w badaniu ARROW (Tabela 3), na podstawie klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania określono z użyciem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są przedstawiane w kolejności malejącej częstości występowania i ciężkości.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane w badaniu ARROW (N=528) u pacjentów z zaawansowanym NDRP leczonych 400 mg produktu leczniczego Gavreto

Klasyfikacja układów i narządów / działania niepożądane	Kategoria częstości	Wszystkie stopnie %	Stopnie 3-4 %
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zapalenie płuc ¹	Bardzo często	17,4	10,2
Zakażenie dróg moczowych		12,7	3,8
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość ²	Bardzo często	47,2	17,6
Neutropenia ³		43,9	20,1
Leukopenia ⁴		35,4	8,3
Limfopenia ⁵		22,3	14,2
Trombocytopenia ⁶		18,8	4,7
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Hipokalcemia	Bardzo często	20,6	3,6
Hiperfosfatemia		17,8	0,2
Hipoalbuminemia		11,6	-
Hipofosfatemia		10,4	5,5
Hiponatremia		10,2	4,2
Zaburzenia układu nerwowego			
Zaburzenia smaku ⁷	Bardzo często	15,9	-
Ból głowy ⁸		15,7	0,4
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie tętnicze ⁹	Bardzo często	33,0	16,1
Krwotok ¹⁰		18,8	3,0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Kaszel ¹¹	Bardzo często	23,7	0,6
Duszność		16,9	2,1
Nieinfekcyjne zapalenie płuc		11,6	3,0
Zaburzenia żołądka i jelit			
Zaparcie	Bardzo często	41,9	0,6
Biegunka		29,4	2,8
Suchość błony śluzowej jamy ustnej		15,9	-
Nudności		15,9	0,2
Ból brzucha ¹³		15,3	1,3
Wymioty		12,3	1,1
Zapalenie jamy ustnej ¹⁴		Często	6,8

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej*	Bardzo często	46,0	5,7
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*		33,9	4,2
Hiperbilirubinemia ¹⁵		13,4	1,3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka ¹⁶	Bardzo często	17,2	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból mięśniowo-szkieletowy ¹⁷	Bardzo często	39,8	2,1
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi		16,3	6,4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie ¹⁸	Bardzo często	37,3	4,0
Obrzęk ¹⁹		28,2	0,2
Gorączka		25,2	1,1
Zaburzenia serca			
Wydłużenie odstępu QT ²⁰	Często	5,1	0,4
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zwiększenie poziomu kreatyniny we krwi	Bardzo często	22,3	0,4
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Bardzo często	10,4	1,1

¹ w tym zapalenie płuc, zapalenie płuc o etiologii pneumocystis jiroveci, cytomegalowirusowe zapalenie płuc, atypowe zapalenie płuc, zakażenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie płuc o etiologii haemophilusowej, zapalenie płuc o etiologii grypowej, paciorkowcowe zapalenie płuc, zapalenie płuc o etiologii moraxella, zapalenie płuc o etiologii gronkowcowej, zapalenie płuc o etiologii pseudomonas, atypowe zapalenie płuc o etiologii mycobacterium, zapalenie płuc o etiologii legionellowej

² w tym niedokrwistość, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zmniejszenie poziomu hemoglobiny, niedokrwistość aplastyczna

³ w tym zmniejszenie liczby neutrofilów, neutropenia

⁴ w tym zmniejszenie liczby krwinek białych, leukopenia

⁵ w tym limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów

⁶ w tym trombocytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi

⁷ w tym brak odczuwania smaku, zaburzenia odczuwania smaku

⁸ w tym ból głowy, napięciowy ból głowy

⁹ w tym nadciśnienie tętnicze, zwiększenie ciśnienia krwi

¹⁰ w tym 39 preferowanych terminów z wąskiego zakresu SMQ Haemorrhage (z wyłączeniem terminów laboratoryjnych) z wyłączeniem terminów związanych z inwazyjnym podaniem leku, terminów związanych z pęknięciem, rozsianą koagulacją wewnątrznaczyniową, terminów związanych z krwotokami urazowymi oraz terminów związanych z krwotokami w czasie ciąży, porodu lub u noworodka

¹¹ w tym kaszel, kaszel z odkrztuszeniem

¹² w tym nieinfekcyjne zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc

¹³ w tym ból brzucha, ból w nadbrzuszu

¹⁴ w tym zapalenie jamy ustnej, afty

¹⁵ w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemia, zwiększenie stężenia bilirubiny związanej, zwiększenie stężenia bilirubiny niezwiązanej

¹⁶ w tym wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, trądzikopodobne zapalenie skóry, rumień, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa, wysypka krostkowa, wysypka plamista, wysypka rumieniowa

¹⁷ w tym ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból mięśniowy, ból stawowy, ból kończyn, ból karku, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból kości, ból kręgosłupa, sztywność mięśniowo-szkieletowa

¹⁸ w tym astenia, zmęczenie

¹⁹ w tym obrzęk, opuchlizna twarzy, opuchlizna obwodowa, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk powiek, uogólniony obrzęk, opuchlizna, obrzęk miejscowy

²⁰ w tym wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zespół wydłużonego odstępu QT

* dodatkowo, 3,0% zgłoszeń zwiększenia aktywności transaminaz (0,6% dla Stopni 3-4)

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD

Nieinfekcyjne zapalenie płuc oraz ILD wystąpiło u 11,6% z 528 pacjentów z NDRP lub innymi guzami litymi, włączonych do badania ARROW, którzy otrzymywali produkt leczniczy Gavreto (patrz punkt 4.4). Spośród pacjentów, u których wystąpiło nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD, mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 15,6 tygodni.

Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD jako ciężkie działanie niepożądane zgłoszono u 5,3% pacjentów, w tym zdarzenia Stopnia 3. (2,5%), Stopnia 4. (0,6%) i jedno śmiertelne (Stopnia 5.) zdarzenie (0,2%).

W badaniach klinicznych większość pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem płuc Stopnia 1. lub 2. była w stanie kontynuować leczenie bez nawrotu nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD po przerwaniu dawkowania i zmniejszeniu dawki. Wstrzymanie dawkowania wystąpiło u 8,9%, zmniejszenie dawki u 5,3% oraz stałe zakończenie dawkowania z powodu ILD/nieinfekcyjnego zapalenia płuc u 1,9% pacjentów. Mediana czasu do wznowienia leczenia wyniosła 3,7 tygodnia.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze (w tym podwyższone ciśnienie tętnicze) występowało u 33,0% z 528 pacjentów z NDRP lub innymi guzami litymi, w tym zdarzenia Stopnia ≤ 2 u 16,9% pacjentów oraz Stopnia 3. u 16,1% pacjentów. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń Stopnia 4. lub 5. Spośród pacjentów, w których wystąpiło nadciśnienie tętnicze, mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 2,1 tygodnia.

Nadciśnienie tętnicze jako ciężkie działanie niepożądane zgłoszono u 1,3% wszystkich pacjentów (wszystkie zdarzenia Stopnia 3.).

Wstrzymanie dawkowania wystąpiło u 7,4% pacjentów, zmniejszenie dawki u 4,0% oraz jeden pacjent (0,2%) wymagał stałego zaprzestania podawania leku. Mediana czasu do ustąpienia objawów wyniosła 3,1 tygodnia.

Zwiększenie aktywności transaminaz

Zwiększenie aktywności AspAT wystąpiło u 46,0% z 528 pacjentów, w tym Stopnia 3. lub 4. u 5,7% pacjentów. Zwiększenie aktywności AlAT wystąpiło u 33,9% pacjentów, w tym zdarzenia Stopnia 3. lub 4. u 4,2% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zwiększenia aktywności AspAT wyniosła 2,1 tygodnia i 3,1 tygodnia dla zwiększonej aktywności AlAT.

Ciężkie działania niepożądane zwiększenia aktywności AspAT i AlAT zgłaszano dla 0,6% wszystkich pacjentów dla każdego z nich.

Wstrzymanie dawkowania z powodu zwiększenia aktywności AspAT lub AlAT wystąpiło odpowiednio u 4,4% oraz 3,4% pacjentów oraz zmniejszenie dawki u 1,3% dla obydwu zdarzeń. Żaden z pacjentów nie wymagał trwałego zaprzestania podawania. Mediana czasu do ustąpienia objawów wyniosła 5,3 i 4,1 tygodnia odpowiednio dla zwiększonych aktywności AspAT i AlAT.

Zdarzenia krwotoczne

Zdarzenia krwotoczne wystąpiły u 18,8% z 528 pacjentów, w tym zdarzenia Stopnia 3. u 2,8% pacjentów oraz zdarzenia Stopnia 4. lub śmiertelne (Stopnia 5.) wystąpiły u jednego pacjenta (0,2%).

Ciężkie krwotoczne działania niepożądane zgłaszano dla 3,2% pacjentów.

Czternastu pacjentów (2,7%) wymagało wstrzymania dawkowania oraz redukcji dawki lub stałego zakończenia dawkowania z powodu krwotoku oba wystąpiły u jednego pacjenta.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT wystąpiło u 5,1% z 528 pacjentów z NDRP lub innymi guzami litymi. U 2 pacjentów (0,4%) zdarzenie oceniono jako poważne. Większość pacjentów doświadczyło zdarzeń innych niż poważne, np. Stopnia 1. u 21 (4,0%) oraz Stopnia 2. u 4 (0,8%) pacjentów. U dwóch pacjentów (0,4%) wystąpiły zdarzenia wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie Stopnia 3., które u obu ustąpiły. Żaden przypadek wydłużenia odstępu QT nie był śmiertelny lub zagrażający życiu. U trzech pacjentów (0,6%) wystąpiło zdarzenie, które nie ustąpiło w momencie odcięcia danych. Dwóch pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w elektrokardiogramie wymagało zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia. Żadne zdarzenie związane z wydłużeniem odstępu QT nie prowadziło do trwałego zakończenia leczenia pralsetynibem.

Zakażenia

Zakażenia występowały powszechnie u 57,2% z 528 pacjentów w czasie mediany czasu leczenia wynoszącej 9,5 miesiąca. Najczęściej (>10%) zgłaszano zapalenie płuc i zakażenie dróg moczowych (odpowiednio 14,2% i 12,7%). Większość zakażeń miała łagodny przebieg (Stopień 1. lub 2.) i ustępowała; ciężkie zakażenia (Stopień ≥ 3 .) wystąpiły u 23,5% pacjentów (w tym zdarzenia śmiertelne odnotowano u 1,9%).

Zakażenia zgłoszone jako ciężkie wystąpiły u 24,2% pacjentów. Najczęstszą (>2%) poważną infekcją było zapalenie płuc (9,8%), następnie zakażenie dróg moczowych (3,4%) i sepsa (2,8%). Większość pacjentów, u których wystąpiła sepsa, zgłosiła jednocześnie zapalenie płuc lub zakażenie dróg moczowych.

Przerwanie dawkowania z powodu zakażeń wystąpiło u 19,5% pacjentów (głównie z powodu zapalenia płuc [6,8%] i zakażenia dróg moczowych [2,7%]). Z powodu zakażeń dawkę zmniejszono u 3,2% pacjentów (głównie z powodu zapalenia płuc [1,9%]). Trwałe zakończenie leczenia z powodu zakażeń było wymagane u 3,4% pacjentów (głównie z powodu zapalenia płuc [1,7%]).

Podeszły wiek

W badaniu ARROW (N=528), 37,8% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych. W porównaniu z młodszymi pacjentami (<65 lat), u większej liczby pacjentów w wieku ≥ 65 lat zgłaszano działania niepożądane prowadzące do stałego przerwania dawkowania (25,8% w porównaniu z 13,4%). Spośród powszechnie zgłaszanych zdarzeń występujących ze zwiększoną częstością u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 roku życia), nadciśnienie tętnicze wykazuje największą różnicę w porównaniu z pacjentami <65 roku życia. Przewiduje się jednak, że nadciśnienie tętnicze będzie występować częściej również w populacji osób starszych. Starsi pacjenci zgłaszali więcej działań niepożądanych Stopnia 3. i wyższych w porównaniu z młodszymi pacjentami (87,1% w porównaniu z 72,3%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Podczas badań klinicznych nad pralsetynibem nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Maksymalna dawka pralsetynibu badana klinicznie wynosi 600 mg doustnie raz na dobę. Działania niepożądane obserwowane przy tej dawce były zgodne z profilem bezpieczeństwa przy stosowaniu dawki 400 mg raz na dobę (patrz punkt 4.8).

Postępowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Gavreto. W przypadku podejrzenia przedawkowania, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Gavreto i wprowadzić leczenie wspomagające. Na podstawie dużej objętości dystrybucji pralsetynibu i szerokiej zdolności do wiązania z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa spowodowała znaczące usunięcie pralsetynibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EX23.

Mechanizm działania

Pralsetynib jest silnym inhibitorem kinazy białkowej, skierowanym wybiórczo na onkogenne fuzje RET (KIF5B-RET i CCDC6-RET). W przypadku NDRP fuzje RET są jednymi z głównych czynników onkogennych. W warunkach *in vitro* pralsetynib hamował kilka onkogennych RET fuzji kinaz silniej niż kinaz niedocelowych w stężeniach istotnych klinicznie, (np. z 81-krotną selektywnością w stosunku do VEGFR2). Pralsetynib wykazywał działanie przeciwnowotworowe w hodowlach komórkowych oraz modelach implantacji guzów zwierzęcych reprezentujących wiele typów nowotworów z omijającymi, onkogennymi fuzjami RET (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Zdolność pralsetynibu do wydłużania odstępu QT zbadano u 34 pacjentów z guzami litymi z fuzją RET, otrzymującymi 400 mg raz na dobę w dedykowanym badaniu cząstkowym EKG.

U pacjentów otrzymujących pralsetynib w badaniu ARROW zgłaszano wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.8). W związku z tym u pacjentów leczonych pralsetynibem może być wymagane przerwanie lub modyfikacja dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4.)

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Gavreto zbadano u pacjentów z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP w badaniu BLU-667-1101 (ARROW), wielośrodkowym, otwartym, wielokohortowym badaniu klinicznym fazy I/II bez randomizacji. Do badania włączono, w oddzielnych grupach, pacjentów z RET-dodatnim NDRP, który uległ progresji po chemioterapii na bazie platyny, jak również pacjentów, u których progresja wystąpiła po poprzedniej terapii innej niż oparta na platynie lub którzy nie byli uprzednio poddani terapii systemowej. Badanie trwało w momencie uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Od wszystkich pacjentów z NDRP wymagano obecności choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej, mierzalnej przy użyciu kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) wersja 1.1 (v1.1) oraz obecności fuzji RET potwierdzonej lokalnym testem (sekwencjonowaniem nowej generacji [ang. *Next Generation Sequencing*, NGS], hybrydyzacją fluorescencyjną *in situ* [ang. *fluorescence in situ hybridization*, FISH], innym). Włączono pacjentów z obecnością bezobjawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), w tym pacjentów stosujących steroidy w stałej lub malejącej dawce w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania. Protokół wykluczał pacjentów ze znaną pierwotną zmianą czynnika innego niż fuzje RET, pacjentów z zespołem przedłużonego odstępu QT lub *Torsades de pointes* w wywiadzie lub z zespołem przedłużonego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, z klinicznymi objawami nieinfekcyjnego zapalenia płuc oraz wszelkimi wcześniejszymi lub trwającymi, klinicznie istotnymi stanami chorobowymi, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo pacjenta.

Pierwszorzędowym wskaźnikiem pomiaru skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR), według RECIST v1.1 oceniany przez Zaslepiiony Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Blinded Independent Central Review*, BICR). Drugorzędowymi wskaźnikami pomiaru skuteczności były czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).

Ogólna populacja pacjentów z NDRP z fuzją RET

Grupa do analizy skuteczności składała się z 233 pacjentów z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP, leczonych dawką początkową 400 mg doustnie raz na dobę, w tym z 75, którzy nie byli uprzednio poddani leczeniu oraz 136, którzy otrzymywali poprzednio chemioterapię na bazie platyny. Od czasu ostatniego odcięcia danych klinicznych mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 17,1 miesiąca.

Charakterystyka demograficzna 233 pacjentów była następująca: 52,4% kobiety, 51,9% rasy białej, 39,5% Azjaci, 3,9% Hiszpanie/Latynosi, mediana wieku wynosiła 60,0 lat (zakres: 26 do 87), z 37,8% pacjentów w wieku ≥ 65 lat. U większości pacjentów wyjściowy stan sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) wynosił 0 (33,5%) lub 1 (63,9%), rozpoznano u nich chorobę w fazie rozsiewu (97,4%), nigdy nie palili (62,2%) lub palili w przeszłości (33,5%) oraz rozpoznano u nich typ gruczolakoraka (96,1%). U 37,3% pacjentów obserwowano występowanie w przeszłości przerzutów do mózgu. U pacjentów, którzy otrzymywali poprzednio chemioterapię na bazie platyny (N=136), mediana wcześniejszej terapii systemowej wynosiła 2 (zakres 1-8). Oprócz chemioterapii na bazie platyny, u 40,4% stosowano uprzednio terapię anty-PD-1/PD-L1, u 27,9% inhibitory wielokinazowe (ang. *multikinase inhibitors*, MKI), a 47,8% otrzymało wcześniejszą radioterapię. 21,3% pacjentów uprzednio niepoddanych terapii systemowej (N=75) otrzymało wcześniejszą radioterapię. Fuzje RET wykryto u 79,4% pacjentów przy użyciu NGS (42,9% próbek guza; 15,9% próbek krwi lub osocza, 20,6% nieznanymi), 18,0% przy użyciu FISH, a 2,6% przy użyciu innych metod. Najczęstszymi partnerami fuzyjnymi RET były KIF5B (70,4%) oraz CCD6 (17,6%).

Wyniki skuteczności podsumowano w Tabeli 4. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 1,8 miesiąca dla populacji ogólnej (zakres 0,9-11,4 miesiący), jak również dla pacjentów otrzymujących wcześniej chemioterapię na bazie platyny (zakres 1,3-11,4 miesiący) oraz u pacjentów uprzednio niepoddanych terapii (zakres 0,9-6,1 miesiący).

Tabela 4. Wyniki skuteczności dla RET-dodatniego zaawansowanego NDRP (ARROW) (grupa do analizy skuteczności)

Parametr oceny skuteczności	Ogółem (N=233)	Poddani uprzednio chemioterapii na bazie platyny (N=136)	Poddani uprzednio terapii systemowej nieopartej na platynie (N=22)	Uprzednio niepoddani terapii (N=75)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)^a (95% CI)	64,4% (57,9%, 70,5%)	58,8% (50,1%, 67,2%)	72,7% (49,8%, 89,3%)	72,0% (60,4%, 81,8%)
Odpowiedź całkowita, n (%)	11 (4,7)	7 (5,1)	0	4 (5,3)
Odpowiedź częściowa, n (%)	139 (59,7)	73 (53,7)	16 (72,7)	50 (66,7)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	N=150	N=80	N=16	N=54
DOR, mediana (95% CI) w miesiącach	22,3 (14,7; NR)	22,3 (15,1; NR)	NR (9,2; NR)	NR (9,0; NR)
Pacjenci z DOR \geq 6 miesięcy ^b , %	68,0%	73,8%	81,3%	55,6%

NR= nie osiągnięty

^a Potwierdzony ogólny wskaźnik odpowiedzi oceniany przez BICR

^b Obliczony na podstawie odsetka respondentów, których obserwowany czas trwania odpowiedzi wynosi co najmniej 6 miesięcy lub więcej

ORR i mediana DOR dla 233 pacjentów z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP w grupie do analizy skuteczności wynosiły odpowiednio 64,4% (95% CI: 57,9; 70,5) i 22,3 miesiąca (95% CI: 14,7; NR).

Nie zaobserwowano istotnej klinicznie różnicy w skuteczności u pacjentów z partnerem fuzyjnym KIF5B lub CCDC6. Wskaźniki odpowiedzi oceniane przez BICR wynosiły: ORR= 67,7% (95% CI: 59,9, 74,8) u 164 pacjentów z partnerem fuzyjnym KIF5B; oraz ORR= 68,3% (95% CI: 51,9, 81,9) u 41 pacjentów z partnerem fuzyjnym CCDC6.

ORR w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych oceniany przez BIRC wynosił 70,0% (95% CI: 34,8, 93,3) u 10 pacjentów z odpowiedzią możliwą do oceny, z przerzutami do mózgu w stanie wyjściowym, w tym u 3 pacjentów z odpowiedzią całkowitą. U wszystkich pacjentów z mierzalną zmianą docelową guz uległ zmniejszeniu w wyniku leczenia pralsetynibem.

Populacja osób w podeszłym wieku

W badaniu ARROW (N=528) 37,8% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w farmakokinetyce, bezpieczeństwie i skuteczności w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Populacja dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedłożenia wyników badań produktu leczniczego Gavreto we wszystkich podzbiorach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka płuc (drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuc) (informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

C_{max} oraz AUC pralsetynibu zwiększają się niejednoznacznie w zakresie dawek 60 mg do 600 mg raz na dobę (0,15 do 1,5-krotności zalecanej dawki); u zdrowych ochotników farmakokinetyka była liniowa w zakresie dawek 200 oraz 400 mg. Stężenia pralsetynibu w osoczu osiągały stan stacjonarny w czasie 3 do 5 dni.

W zalecanej dawce 400 mg raz na dobę na czczo, średnie C_{max} pralsetynibu w stanie stacjonarnym wynosiło 2830 ng/ml oraz średnia powierzchnia pola pod krzywą stężenia do czasu w stanie stacjonarnym (AUC_{0-24h}) wynosiła 43900 h•ng/ml. Średni wskaźnik akumulacji wynosił ~2-krotności po powtórnych dawkowaniu.

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{max}) mieściła się w zakresie od 2,0 do 4,0 godzin po podaniu pojedynczych dawek 60 mg do 600 mg pralsetynibu (0,15 do 1,5-krotności zalecanej dawki). Biodostępność bezwzględna pralsetynibu nie została określona.

Wpływ pokarmu

Po podaniu pojedynczej dawki 200 mg produktu leczniczego Gavreto z wysokotłuszczowym posiłkiem (około 800 do 1000 kalorii, z czego 50 do 60% kalorii z tłuszczu), średnie (90% CI) C_{max} pralsetynibu zwiększyło się o 104% (65%, 153%), średnie $AUC_{0-\infty}$ zwiększyło się o 122% (96%, 152%) oraz mediana T_{max} uległa opóźnieniu z 4 do 8,5 godziny w porównaniu do wartości na czczo.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji pralsetynibu wynosi 3,8 l/kg (268 l). Stopień wiązania pralsetynibu z białkami osocza wynosi 97,1% i zależy od stężenia. Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,6 do 0,7.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* pralsetynib jest metabolizowany głównie przy udziale CYP3A4 oraz UGT1A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2D6 oraz CYP1A2.

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki około 310 mg pralsetynibu znakowanego radioaktywnie, metabolity pralsetynibu po utlenieniu (M531, M453, M549b) i glukuronidacji (M790) zostały wykryte w ilościach niewielkich do śladowych (~5%).

Eliminacja

Średni okres półtrwania pralsetynibu w fazie eliminacji w osoczu wynosił 14,7 godziny po podaniu pojedynczej dawki 400 mg (zalecana dawka) pralsetynibu i 22,2 godziny po podaniu dawek wielokrotnych 400 mg pralsetynibu.

Pozorny klirens (CL/F) pralsetynibu w stanie stacjonarnym wynosi 9,1 l/h.

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki pralsetynibu znakowanego radioaktywnie, 72,5% dawki radioaktywnej odzyskano w kale (66% w postaci niezmienionej) i 6,1% w moczu (4,8% w postaci niezmienionej).

Interakcje z substratami CYP

Badania *in vitro* wskazują, że pralsetynib jest zależnym od czasu inhibitorem CYP3A4/5 w stężeniach istotnych klinicznie. Pralsetynib może mieć potencjał do hamowania lub indukowania CYP2C8, CYP2C9 oraz CYP3A4/5 w stężeniach istotnych klinicznie.

Interakcje z białkami transportującymi

Badania *in vitro* wskazują, że pralsetynib może mieć potencjalny wpływ hamujący na białka P-gp, BCRP, OATP1B1, OAT1, MATE1 oraz MATE2-K w stężeniach istotnych klinicznie. Pralsetynib jest substratem dla P-gp (patrz punkt 4.5).

Badania *in vitro* z transporterami leków

Badania *in vitro* wskazują, że pralsetynib może być potencjalnym substratem glikoproteiny P (P-gp) i BCRP w stężeniach istotnych klinicznie.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce pralsetynibu w zależności od wieku (19 do 87 lat), płci, rasy (biała, czarna, azjatycka), masy ciała (34,9 do 128 kg), łagodnej do umiarkowanej (CL_{CR} 30 do 89 ml/min określony przez Cockcrofta-Gaulta) niewydolności nerek lub łagodnej niewydolności wątroby (bilirubina całkowita \leq GGN oraz AspAT $>$ GGN lub bilirubina całkowita >1 do $1,5 \times$ GGN i każda wartość AspAT). Wpływ ciężkiej niewydolności nerek (CL_{CR} 15 do 29 ml/min), schyłkowej choroby nerek ($CL_{CR} <15$ ml/min) lub umiarkowanej do ciężkiej niewydolności wątroby (bilirubina całkowita $>1,5 \times$ GGN i każda wartość AspAT) na farmakokinetykę pralsetynibu nie jest znany (patrz punkt 4.2). W związku z tym nie ma potrzeby modyfikacji dawki u wyżej wymienionych, szczególnych grup pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności dawek wielokrotnych

W badaniach trwających do 13 tygodni prowadzonych na szczurach i małpach cynomolgus, pierwotne wyniki badań przy narażeniu podobnym do narażenia u ludzi w stanie stacjonarnym (AUC) przy dawce 400 mg raz na dobę u chorych z zaawansowanym NDRP, obejmowały dysplazję nasadową u szczurów (2-krotna przewaga) oraz skutki hematologiczne (1-krotna przewaga) u obu gatunków. Dodatkowe niekorzystne wyniki badań przy większym narażeniu obejmują zmiany zwyrodnieniowe w męskich i żeńskich narządach rozrodczych (2-krotna przewaga) oraz zwiększenie stężenia fosforu we krwi z odpowiadającą mu mineralizacją w tkankach miękkich u szczurów (≥ 2 -krotna przewaga), a także krwotok z mięśnia sercowego u szczurów (4,4-krotna przewaga). Podwyższone ciśnienie tętnicze obserwowano u szczurów po podaniu pojedynczej dawki 25 mg/kg (2-krotnie). W badaniach trwających 13 tygodni, narażenie na pralsetynib, przy którym nie obserwowano działań niepożądanych (ang. *No-Observed-Adverse-Effect Level*, NOAEL), wynosiło 10 mg/kg/dobę u obu gatunków, co odpowiadało narażeniu (AUC) o przewadze 1-krotnej w stosunku do narażenia u człowieka.

Nie istnieje dowód na wywoływanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych u obu gatunków w dawkach sięgających dawki NOAEL 10 mg/kg (0,9-krotna przewaga) w odniesieniu do narażenia miejscowego i toksyczności. Przy zastosowaniu wyższych dawek u małp zaobserwowano owrzodzenia żołądkowo-jelitowe.

Embriotoksyczność/Teratogenność

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu podawanie pralsetynibu szczurom w okresie organogenezy wywoływało działanie teratogenne i embriotoksyczne przy narażeniu niższym niż narażenie kliniczne u człowieka w stanie stacjonarnym (AUC) przy dawce 400 mg raz na dobę. Zniekształcenia, w tym narządów wewnętrznych (głównie nerek i moczowodu) oraz szkieletu (kręgowce, żeber, chrząstki

żebrowej oraz nieprawidłowości wewnętrzkręgowo) obserwowano przy około 0,2-krotności narażenia u człowieka. Utrata poimplantacyjna wystąpiła przy 0,5-krotności narażenia człowieka i wzrosła do częstości 100% przy 1,5-krotności narażenia człowieka.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W dedykowanym badaniu płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego przeprowadzonym u leczonych samców szczurów połączonych w pary z leczonymi samicami szczurów, pralsetynib nie miał wpływu na wyniki krycia samców i samic ani na zdolność do zajścia w ciążę. Jednakże, zgodnie z wynikami badania toksykologicznego rozwoju embrionalno-płodowego, utrata poimplantacyjna nastąpiła przy dawce zaledwie 5 mg/kg (około 0,3-krotnego narażenia u człowieka [AUC] przy klinicznej dawce 400 mg na podstawie danych toksykokinetycznych z 13-tygodniowego badania toksykologicznego szczurów). Przy dawce 20 mg/kg (około 2,5-3,6-krotnego narażenia u człowieka) u 82% samic szczurów miot uległ resorpcji z 92% utratą po implantacji (wczesna resorpcja).

W 13-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych u samców szczurów stwierdzono mikroskopowe dowody na zwyrodnienie/atrofię cewek w jądrze z drugorzędowymi szczątkami komórkowymi i zmniejszoną ilością plemników w świetle najądrza, co korelowało z niższymi średnimi masami jąder i najądrzy oraz całościową obserwacją miękkich i małych jąder. Samice szczurów wykazały zwyrodnienie ciała żółtego w jajniku. W przypadku obu płci skutki te obserwowano przy dawkach pralsetynibu ≥ 10 mg/kg/dobę, około 0,9-krotnego narażenia u człowieka (na podstawie AUC) przy dawce klinicznej 400 mg.

W 13-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej u małąp w dawce do 10 mg/kg/dobę (w przybliżeniu 1-krotne narażenie u człowieka przy dawce 400 mg raz na dobę) nie odnotowano żadnych zmian w narządach rozrodczych.

Genotoksyczność i kancerogenność

Pralsetynib nie wykazywał działania mutagennego *in vitro* w teście mutacji powrotnych (Amesa) na komórkach bakteryjnych oraz dał negatywny wynik w badaniu aberracji chromosomowych na ludzkich limfocytach *in vitro* jak i testach mikrojądrowych szpiku kostnego szczurów *in vivo*.

Nie przeprowadzono badań kancerogenności z pralsetynibem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Korpus kapsułki

Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia preżelowana
Sodu wodorowęglan
Kwas cytrynowy
Magnezu stearynian

Wieczko kapsułki

Błękit brylantowy FCF (E133)
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz drukarski

Szelak

Glikol propylenowy (E1520)

Potasu wodorotlenek

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci (polipropylenowym) i zafoliowaną indukcyjnie wkładką uszczelniającą oraz saszetką ze środkiem suszącym (żelalem krzemionkowym).

Wielkości opakowań: 60, 90, 120 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1555/001

EU/1/21/1555/002

EU/1/21/1555/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 listopada 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

22 marca 2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>