

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GAVRETO 100 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg pralsetinib.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Δοσολογία

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

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

Παραληφθείσες δόσεις

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

Τροποποιήσεις δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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

Πίνακας 1. Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του Gavreto για ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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

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

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

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

Τροποποίηση δόσης για χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Ηλικιωμένοι

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πνευμονίτιδα/Διάμεση πνευμονοπάθεια

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

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

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

Υπέρταση

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

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

Αυξήσεις τρανσαμινασών

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

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

Αιμορραγικά συμβάντα

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

Παράταση QT

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

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

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

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

Φυματίωση

Φυματίωση, κυρίως εξωπνευμονική, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Gavreto. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για ενεργή και ανενεργή («λανθάνουσα») φυματίωση, σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις. Σε ασθενείς με ενεργή ή λανθάνουσα φυματίωση θα πρέπει να ξεκινά η καθιερωμένη αντιμυκοβακτηριακή θεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gavreto.

Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

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

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

Γονιμότητα και κύηση

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

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

Έκδοχο νάτριο

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

Δραστικές ουσίες που μπορεί να έχουν κάποια επίδραση στο pralsetinib

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

Η συγχορήγηση του pralsetinib με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή συνδυαστικούς αναστολείς της P-gr και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του pralsetinib στο πλάσμα, κάτι που μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης και τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του pralsetinib. Η συγχορήγηση 200 mg pralsetinib άπαξ ημερησίως με ιτρακοναζόλη 200 mg άπαξ ημερησίως (έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A και της P-gr) αύξησε τη C_{max} του pralsetinib κατά 84% και την AUC_{0-∞} κατά 251%, συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση του pralsetinib.

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

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

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

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

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

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

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

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

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

Κύηση

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

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

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

Θηλασμός

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

Ο κίνδυνος στο θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί.

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αναιμία (53,0%), η αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (49,1%), η ουδετεροπενία (46,7%), το μυοσκελετικό άλγος (44,4%), η δυσκοιλιότητα (43,9%), η κόπωση (42,2%), η αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (37,0%), η λευκοπενία (37,0%) και η υπέρταση (35,0%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η πνευμονία (15,6%), η πνευμονίτιδα (5,7%) και η αναιμία (5,2%).

Οι πιο συχνές βαριές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αναιμία (22,4%), η ουδετεροπενία (21,1%), η υπέρταση (17,6%), η πνευμονία (15,4%) και η λεμφοπενία (17,4%).

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

Μειώσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάστηκαν στο 46,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Gavreto. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκάλεσαν μειώσεις της δόσης ήταν η ουδετεροπενία (15,6%), η αναιμία (10,6%), η λεμφοπενία (7,2%), η πνευμονίτιδα (5,7%), η αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση αίματος (5,2%), η υπέρταση (4,8%), η λευκοπενία (4,6%) και η κόπωση (4,1%).

Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη σε 10,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Gavreto. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή του Gavreto ήταν η πνευμονία και η πνευμονίτιδα (2,6% και 2,2%, αντίστοιχα).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πληθυσμός ασφάλειας περιλαμβάνει συνολικά 540 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 281 ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ, καθώς και ασθενείς με άλλους συμπαγείς όγκους (συμπεριλαμβανομένου του θετικού στη σύντηξη RET καρκίνου του θυρεοειδούς και του θετικού στη μετάλλαξη RET μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς), οι οποίοι έλαβαν pralsetinib σε δόση έναρξης 400 mg, βλ. παράγραφο 5.1. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας στις διάφορες ενδείξεις.

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

Οι συχνότητες ορίζονται με βάση την παρακάτω σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

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

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 400 mg Gavreto στη δοκιμή ARROW (N=540)

Κατηγορία οργανικού συστήματος/ Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κατηγορία συχνότητας	Όλοι οι βαθμοί %	Βαθμοί 3-4 %
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Πνευμονία ¹ Ουρολοίμωξη	Πολύ συχνές	22,4 14,8	13,1 4,4
Φυματίωση ²	Όχι συχνές	0,7	0,4
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Αναιμία ³ Ουδετεροπενία ⁴ Λευκοπενία ⁵ Λεμφοπενία ⁶ Θρομβοπενία ⁷	Πολύ συχνές	53,0 46,7 37,0 26,9 19,6	22,4 21,1 8,9 17,4 4,8
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Υπασβεσταιμία Υπερφωσφαταιμία Υπολευκωματιναιμία Υποφωσφαταιμία Υπονατριαιμία	Πολύ συχνές	23,1 17,4 14,8 13,0 12,2	3,9 0,2 - 6,7 4,4
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			

Κεφαλαλγία ⁸	Πολύ συχνές	18,0	0,6
Διαταραχή γεύσης ⁹		16,7	-
Αγγειακές διαταραχές			
Υπέρταση ¹⁰	Πολύ συχνές	35,0	17,6
Αιμορραγία ¹¹		20,6	3,9
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			
Βήχας ¹²	Πολύ συχνές	28,1	0,6
Δύσπνοια		20,4	2,0
Πνευμονίτιδα ¹³		12,2	3,3
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Δυσκοιλιότητα		43,9	0,6
Διάρροια		33,1	3,1
Ναυτία	Πολύ συχνές	19,6	0,2
Κοιλιακό άλγος ¹⁴		17,8	1,5
Ξηροστομία		16,5	-
Έμετος		14,8	1,1
Στοματίτιδα ¹⁵	Συχνές	6,9	1,3
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη*	Πολύ συχνές	49,1	6,9
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη*		37,0	4,8
Υπερχολερρυθραιμία ¹⁶		14,4	1,7
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού			
Εξάνθημα ¹⁷	Πολύ συχνές	19,1	-
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Μυοσκελετικό άλγος ¹⁸	Πολύ συχνές	44,4	2,6
Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη		16,7	7,6
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Κόπωση ¹⁹	Πολύ συχνές	42,2	4,1
Οίδημα ²⁰		31,5	0,2
Πυρεξία		27,8	1,5
Καρδιακές διαταραχές			
Παράταση QT ²¹	Συχνές	5,2	0,4
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Πολύ συχνές	25,4	0,6
Παρακλινικές εξετάσεις			
Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Πολύ συχνές	12,0	1,5

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

² οι περισσότερες περιπτώσεις ανέφεραν εξωπνευμονική φυματίωση όπως φυματίωση λεμφαδένων, περιτοναϊκή φυματίωση ή φυματίωση του νεφρού

³ περιλαμβάνει αναιμία, μειωμένο αιματοκρίτη, μειωμένο αριθμό ερυθροκυττάρων, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, απλαστική αναιμία

⁴ περιλαμβάνει μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων, ουδετεροπενία

⁵ περιλαμβάνει μειωμένο αριθμό λευκοκυττάρων, λευκοπενία

⁶ περιλαμβάνει λεμφοπενία, μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων

⁷ περιλαμβάνει θρομβοπενία, μειωμένο αριθμός αιμοπεταλίων

⁸ περιλαμβάνει κεφαλαλγία, κεφαλαλγία από τάση

⁹ περιλαμβάνει αγευσία, δυσγευσία

¹⁰ περιλαμβάνει υπέρταση, αυξημένη αρτηριακή πίεση

¹¹ περιλαμβάνει 39 προτεινόμενους όρους από το SMQ Haemorrhage (εκτός εργαστηριακών όρων), με εξαίρεση όρους που σχετίζονται με επεμβατική χορήγηση φαρμάκων, όρους που σχετίζονται με

ρήξη, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, όρους που σχετίζονται με μετατραυματικές αιμορραγίες και αιμορραγικούς όρους που σχετίζονται με κύηση, τοκετό ή νεογνό

¹² περιλαμβάνει βήχα, παραγωγικό βήχα

¹³ περιλαμβάνει πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια

¹⁴ περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας

¹⁵ περιλαμβάνει στοματίτιδα, αφθώδες έλκος

¹⁶ περιλαμβάνει αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, υπερχολερυθριναιμία, αυξημένη χολερυθρίνη συζευγμένη,

αυξημένη χολερυθρίνη αίματος μη συζευγμένη

¹⁷ περιλαμβάνει εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ερύθημα, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα ερυθριματώδες

¹⁸ περιλαμβάνει μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, αυχεναλγία, μυοσκελετικό άλγος, οσφυαλγία, οστικό άλγος, άλγος στη σπονδυλική στήλη, μυοσκελετική δυσκαμψία

¹⁹ περιλαμβάνει εξασθένιση, κόπωση

²⁰ περιλαμβάνει οίδημα, διογκωμένο πρόσωπο, περιφερική διόγκωση, περιφερικό οίδημα, οίδημα προσώπου, περικογχικό οίδημα, οίδημα βλεφάρου, γενικευμένο οίδημα, διόγκωση, εντοπισμένο οίδημα

²¹ περιλαμβάνει παράταση QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, σύνδρομο μακρού QT

* επιπλέον, αναφέρθηκαν αυξημένες τρανσαμινάσες στο 3,7% (0,6% Βαθμών 3-4)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Πνευμονίτιδα/Διάμεση Πνευμονοπάθεια

Πνευμονίτιδα και διάμεση πνευμονοπάθεια παρουσιάστηκαν στο 12,2% των 540 ασθενών με ΜΜΚΠ ή με άλλους συμπαγείς όγκους, που εντάχθηκαν στη Μελέτη ARROW, οι οποίοι έλαβαν Gavreto (βλ. παράγραφο 4.4). Μεταξύ των ασθενών που είχαν πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 16,1 εβδομάδες.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες πνευμονίτιδας/διάμεσης πνευμονοπάθειας αναφέρθηκαν στο 5,7% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων Βαθμού 3 (2,8%), Βαθμού 4 (0,6%) και ενός θανατηφόρου (Βαθμού 5) συμβάντος (0,2%).

Σε κλινικές δοκιμές, η πλειοψηφία των ασθενών με Βαθμού 1 ή Βαθμού 2 πνευμονίτιδα ήταν ικανοί να συνεχίσουν τη θεραπεία χωρίς υποτροπιάζουσα πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια, μετά από προσωρινή διακοπή της δόσης και μείωση της δόσης. Προσωρινή διακοπή της δόσης συνέβη σε 8,9%, μείωση της δόσης σε 5,7% και οριστική διακοπή της δόσης σε 2,2% των ασθενών, λόγω διάμεσης πνευμονοπάθειας/πνευμονίτιδας. Ο διάμεσος χρόνος έως την αποδρομή ήταν 4,3 εβδομάδες.

Υπέρταση

Υπέρταση (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης αρτηριακής πίεσης) εμφανίστηκε στο 35,0% των 540 ασθενών με ΜΜΚΠ ή με άλλους συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων Βαθμού ≤2 στο 17,4% και Βαθμού 3 στο 17,6% των ασθενών. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα Βαθμού 4 ή Βαθμού 5. Μεταξύ των ασθενών που είχαν υπέρταση, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,1 εβδομάδες.

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

Προσωρινή διακοπή της δόσης συνέβη σε 8,0% των ασθενών, μείωση της δόσης σε 4,8% και ένας ασθενής (0,2%) χρειάστηκε οριστική διακοπή της δόσης. Ο διάμεσος χρόνος έως την αποδρομή ήταν 4,0 εβδομάδες.

Αυξήσεις τρανσαμινασών

Αυξημένη AST εμφανίστηκε στο 49,1% των 540 ασθενών, συμπεριλαμβανομένου Βαθμού 3 ή 4 στο 6,9% των ασθενών. Αυξημένη ALT εμφανίστηκε στο 37,0% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων Βαθμού 3 ή 4 στο 4,8% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση αυξημένης AST ήταν 2,1 εβδομάδες και αυξημένης ALT ήταν 3,5 εβδομάδες.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένης AST και ALT αναφέρθηκαν στο 0,7% και 0,6% των ασθενών, αντίστοιχα.

Προσωρινή διακοπή της δόσης λόγω αυξημένης AST ή ALT εμφανίστηκε στο 5,0% και 3,9% των ασθενών, αντίστοιχα και μείωση της δόσης σε 2,0% και 1,5%, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δε χρειάστηκε οριστική διακοπή της δόσης. Ο διάμεσος χρόνος έως την αποδρομή ήταν 6,0 και 5,1 εβδομάδες για αυξημένη AST και ALT, αντίστοιχα.

Αιμορραγικά συμβάντα

Αιμορραγικά συμβάντα εμφανίστηκαν στο 20,6% των 540 ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων Βαθμού 3 σε 3,7% των ασθενών και ενός Βαθμού 4 ή θανατηφόρου (Βαθμού 5) συμβάντος, που έकाστο συνέβη σε έναν ασθενή (0,2%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αιμορραγίας αναφέρθηκαν στο 3,9% των ασθενών.

Δεκαεπτά ασθενείς (3,1%) χρειάστηκαν προσωρινή διακοπή της δόσης. Μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της δόσης λόγω αιμορραγίας συνέβη στο 0,4% και 0,2% των ασθενών, αντίστοιχα.

Παράταση QT

Η παράταση του QT εμφανίστηκε στο 5,2% των 540 ασθενών με ΜΜΚΠ ή άλλους συμπαγείς όγκους. Σε 2 ασθενείς (0,4%) το συμβάν αξιολογήθηκε ως σοβαρό. Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνισε μη σοβαρά συμβάντα - δηλαδή Βαθμού 1, σε 21 (3,9%) και Βαθμού 2, σε 5 ασθενείς (0,9%). Δύο ασθενείς (0,4%) παρουσίασαν συμβάντα Βαθμού 3 παρατεταμένου QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, τα οποία επιλύθηκαν. Δεν υπήρξε απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρος παράταση του QT. Τρεις ασθενείς (0,6%) είχαν ένα συμβάν που δεν επιλύθηκε κατά τη διακοπή συλλογής των δεδομένων. Μειώσεις της δόσης ή προσωρινές διακοπές απαιτήθηκαν σε δυο ασθενείς με παρατεταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, έκαστες. Κανένα συμβάν παράτασης QT δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή του pralsetinib.

Λοιμώξεις

Λοιμώξεις παρουσιάστηκαν συχνά στο 66,1% των 540 ασθενών κατά τη διάρκεια του μέσου χρόνου θεραπείας των 15,9 μηνών. Συχνότερα (>10%), αναφέρθηκαν η πνευμονία και η ουρολοίμωξη (22,4% και 14,8%, αντίστοιχα). Η πλειονότητα των λοιμώξεων ήταν ήπιες (Βαθμού 1 ή 2) και επιλύθηκαν· σοβαρή λοίμωξη (Βαθμού ≥ 3) εμφανίστηκε στο 30,4% των ασθενών (θανατηφόρα συμβάντα αναφέρθηκαν στο 4,1%).

Λοιμώξεις που αναφέρθηκαν ως σοβαρές εμφανίστηκαν στο 18,5% των ασθενών. Η πιο συνηθισμένη (>2%) σοβαρή λοίμωξη ήταν η πνευμονία (15,6%), ακολουθούμενη από την ουρολοίμωξη (3,7%) και τη σήψη (3,7%). Η πλειονότητα των ασθενών που παρουσίασαν σήψη είχαν ταυτόχρονη πνευμονία ή ουρολοίμωξη.

Διακοπή της δόσης λόγω λοίμωξης εμφανίστηκε στο 12,8% των ασθενών [κυρίως λόγω της πνευμονίας (10,9%) και της ουρολοίμωξης (2,6%)]. Η δόση μειώθηκε λόγω λοιμώξεων στο 3,7% των ασθενών [κυρίως λόγω της πνευμονίας (3,5%)]. Οριστική διακοπή της θεραπείας απαιτήθηκε στο 2,6% των ασθενών λόγω λοιμώξεων [κυρίως λόγω της πνευμονίας (2,6%)].

Ηλικιωμένοι

Στην ARROW (N = 540), το 30,9% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς (<65), περισσότεροι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της δόσης (29,3% έναντι 18,8%). Από τα συχνά αναφερόμενα συμβάντα με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65), η υπέρταση έχει τη μεγαλύτερη διαφορά σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας < 65 ετών. Ωστόσο, η υπέρταση αναμένεται επίσης να εμφανίζεται συχνότερα στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ανέφεραν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου, σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς (89,8% έναντι 78,3%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

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

Αντιμετώπιση

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή Ηλεκτροφυσιολογία

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

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

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

Συνολικός πληθυσμός με θετικό στη σύντηξη RET ΜΜΚΠ

Ο πληθυσμός αποτελεσματικότητας αποτελούνταν από 281 ασθενείς με θετικό στη σύντηξη RET, προχωρημένο ΜΜΚΠ που είχαν λάβει θεραπεία με δόση έναρξης 400 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως, συμπεριλαμβανομένων 116 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και 141 που είχαν

λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Από την τελευταία ημερομηνία συλλογής (cut-off) δεδομένων (4 Μαρτίου 2022), η διάμεση παρακολούθηση ήταν 24,1 μήνες.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά στο σύνολο των 281 ασθενών ήταν: 54,1% γυναίκες, 46,3% Λευκοί, 45,6% Ασιάτες, 3,6% Ισπανόφωνοι/Λατίνοι, και η διάμεση ηλικία ήταν τα 60,0 έτη (εύρος: 26 έως 87) με το 37,4% ηλικίας ≥ 65 ετών. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG κατά την αρχική αξιολόγηση 0 (29,5%) ή 1 (68,0%), είχαν μεταστατική νόσο (98,6%), δεν είχαν καπνίσει ποτέ (62,6%) ή ήταν πρώην καπνιστές (33,1%) και είχαν αδenoκαρκίνωμα (96,8%). Ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων παρατηρήθηκε σε 34,5% των ασθενών. Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (N=141), είχαν λάβει μία διάμεσο 2 προηγούμενων γραμμών θεραπείας (εύρος: 1-8). Επιπλέον της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, το 40,4% έλαβε αναστολείς αντι-PD-1/PD-L1, το 27,7% έλαβε αναστολείς πολλαπλών κινασών (MKIs) και το 48,9% έλαβε προηγούμενη ακτινοθεραπεία. 15,5% των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία (N=116) έλαβε προηγούμενη ακτινοθεραπεία. Σύντηξεις RET ανιχνεύθηκαν στο 75,8% των ασθενών με τη χρήση NGS (36,7% δείγματα ιστού, 15,7% δείγματα πλάσματος, 23,5% άγνωστα), 15,3% με τη χρήση FISH, 6,0% άγνωστο και 2,8% με τη χρήση άλλων μεθόδων. Οι πιο συχνοί εταίροι σύντηξης RET ήταν το KIF5B (70,1%) και το CCD6 (17,8%).

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση ήταν 1,8 μήνες για τον συνολικό πληθυσμό (εύρος: 0,9-20,5 μήνες), καθώς και για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία με πλατίνα (εύρος: 1,3-11,4 μήνες) και για μη προθεραπευμένους ασθενείς (εύρος: 0,9-20,5 μήνες).

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

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Συνολικά (N=281)	Προθεραπευμένοι με χημειοθεραπεία με πλατίνα (N=141)	Προθεραπευμένοι με συστηματική θεραπεία εκτός πλατίνας (N=24)	Μη προθεραπευμένοι (N=116)
Ποσοστό ολικής ανταπόκρισης (ORR) ^α (95% CI)	65,8% (60,0%, 71,4%)	59,6% (51,0%, 67,7%)	70,8% (48,9%, 87,4%)	72,4% (63,3%, 80,3%)
Πλήρης ανταπόκριση, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Μερική ανταπόκριση, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR)	N=185	N=84	N=17	N=84
DOR, διάμεση (95% CI) σε μήνες	19,1 (14,5, 27,3)	23,4 (14,8, 39,4)	20,4 (9,3, ΔΕ)	13,4 (9,4, 23,1)
Ασθενείς με DOR ≥ 6 -μήνες ^β , %	79,5%	81,0%	94,1%	75,0%

ΔΕ=Δεν επετεύχθη

^α Επιβεβαιωμένο ποσοστό ολικής ανταπόκρισης, όπως αξιολογήθηκε από την BICR

^β Υπολογισμένο χρησιμοποιώντας την αναλογία των ανταποκριθέντων με μια παρατηρούμενη διάρκεια ανταπόκρισης τουλάχιστον 6 μηνών ή μεγαλύτερη

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με εταίρο σύντηξης KIF5B ή CCDC6. Τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά BICR ήταν: ORR = 68,5% (95% CI: 61,5, 74,9) σε 197 ασθενείς με εταίρο σύντηξης KIF5B και ORR = 72,0% (95% CI: 57,5, 83,8) σε 50 ασθενείς με εταίρο σύντηξης CCDC6.

Στον πληθυσμό αποτελεσματικότητας, το ποσοστό ολικής ανταπόκρισης για το ΚΝΣ με κεντρική αξιολόγηση (βάσει RECIST v1.1) ήταν 53,3% (95% CI: 26,6, 78,7). 3 ασθενείς (20,0%) είχαν πλήρη ανταπόκριση και 5 ασθενείς (33,3%) είχαν μερική ανταπόκριση.

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Στην ARROW (N=540), το 30,9% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Στη συνιστώμενη δοσολογία των 400 mg άπαξ ημερησίως, υπό συνθήκες νηστείας, η μέση C_{max} του pralsetinib σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 2.840 ng/mL και η μέση επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC_{0-24h}) σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 40.100 h•ng/mL. Η μέση αναλογία συσσώρευσης ήταν ~2-πλάσια μετά την επαναλαμβανόμενη δοσολογία.

Απορρόφηση

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

Επίδραση της τροφής

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

Κατανομή

Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής του pralsetinib στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 255 L. Η δέσμευση του pralsetinib στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 97,1% και είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης. Η αναλογία αίματος προς πλάσμα είναι 0,6 έως 0,7.

Βιομετασχηματισμός

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

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

Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής του pralsetinib στο πλάσμα ήταν 13,4 ώρες μετά από εφάπαξ δόση pralsetinib 400 mg (η συνιστώμενη δόση) και 17,9 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις pralsetinib 400mg.

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

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

Αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα CYP

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

Αλληλεπιδράσεις με πρωτεΐνες μεταφοράς

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

In vitro μελέτες με μεταφορείς φαρμάκων

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

Ειδικοί πληθυσμοί

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες διάρκειας έως και 13 εβδομάδων σε επίμυς και πιθήκους *cynomolgus*, τα κύρια ευρήματα, σε εκθέσεις παρόμοιες με τις ανθρώπινες εκθέσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση (AUC) στα 400 mg άπαξ ημερησίως, σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ, περιελάμβαναν δυσπλασία του σώματος στον επίμυ (2 φορές το περιθώριο) και αιματολογικές επιδράσεις (1 φορά το περιθώριο) και στα δύο

είδη. Επιπρόσθετα ανεπιθύμητα ευρήματα σε υψηλότερες εκθέσεις περιλαμβάνουν εκφυλιστικές αλλαγές στα αρσενικά και θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα (2 φορές το περιθώριο) και αυξήσεις του φωσφόρου αίματος με αντίστοιχη μεταλλοποίηση σε μαλακούς ιστούς στους επίμυς (≥ 2 φορές το περιθώριο) και αιμορραγία του μυοκαρδίου στους επίμυς (4,4 φορές το περιθώριο). Αύξηση της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε στους επίμυς μετά από εφάπαξ δόση 25 mg/kg (2 φορές). Το επίπεδο χωρίς-παρατηρούμενη-δυσμενή επίδραση (NOAEL) του pralsetinib στις μελέτες 13 εβδομάδων ήταν 10 mg/kg/ημέρα και στα δύο είδη, που αντιστοιχούσαν σε περιθώρια έκθεσης (AUC) 1 φοράς σε σχέση με τις ανθρώπινες εκθέσεις.

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

Εμβρυοτοξικότητα/Τερατογόνος δράση

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης, η χορήγηση του pralsetinib στους επίμυς κατά τη διάρκεια της περιόδου της οργανογένεσης ήταν τερατογόνος και εμβρυοτοξική, σε εκθέσεις κάτω από την ανθρώπινη κλινική έκθεση στη σταθεροποιημένη κατάσταση (AUC) σε μια δόση 400 mg άπαξ ημερησίως. Οι δυσπλασίες, συμπεριλαμβανομένων των σπλαχνικών (κυρίως νεφρών και μήτρας) και των σκελετικών (σπονδύλων, πλευρών, πλευρικών χόνδρων και κεντρικών σπονδυλικών ανωμαλιών) παρατηρήθηκαν περίπου σε 0,2 φορές την ανθρώπινη έκθεση. Η απώλεια μετά την εμφύτευση εμφανίστηκε σε 0,5 φορές της ανθρώπινης έκθεσης και αυξήθηκε σε 100% συχνότητα εμφάνισης σε 1,5 φορές της ανθρώπινης έκθεσης.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μια ειδική μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης που διεξήχθη σε αρσενικούς επίμυς που έλαβαν θεραπεία, οι οποίοι ζευγαρώθηκαν με θηλυκούς επίμυς που έλαβαν θεραπεία, το pralsetinib δεν είχε επίδραση στην απόδοση του αρσενικού ή του θηλυκού ζευγαρώματος ή στην ικανότητα να μείνει έγκυος. Ωστόσο, σε συνέπεια με τα ευρήματα της τοξικολογικής μελέτης ανάπτυξης εμβρύου, υπήρχε απώλεια μετά την εμφύτευση σε δόσεις τόσο χαμηλές όσο 5 mg/kg [περίπου 0,3 φορές της ανθρώπινη έκθεσης (AUC) στην κλινική δόση των 400 mg με βάση τοξικοκινητικά δεδομένα από τοξικολογική μελέτη 13 εβδομάδων σε επίμυς]. Στο επίπεδο δόσης των 20 mg/kg (περίπου 2,5-3,6 φορές της ανθρώπινης έκθεσης), το 82% των θηλυκών επίμυων είχε απορροφήσει πλήρως τις γέννες, με 92% απώλεια μετά την εμφύτευση (πρώιμες απορροφήσεις). Σε μια ξεχωριστή μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης στην οποία αρσενικοί επίμυς στους οποίους χορηγήθηκε pralsetinib ζευγαρώθηκαν με θηλυκούς επίμυς που δεν έλαβαν θεραπεία, η ενδομήτρια επιβίωση των εμβρύων (μέσες αναλογίες γέννας με απώλεια μετά την εμφύτευση και μέσοι αριθμοί και αναλογίες γέννας βιώσιμων εμβρύων) δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση pralsetinib σε αρσενικά στο επίπεδο δόσης 20 mg/kg [περίπου 1,4 φορές της ανθρώπινης έκθεσης (AUC) στην κλινική δόση των 400 mg με βάση τα τοξικοκινητικά δεδομένα που συλλέχθηκαν σε αυτή τη μελέτη]. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις που να σχετίζονται με το pralsetinib στην αναπαραγωγική απόδοση των αρσενικών (δείκτες ζευγαρώματος, γονιμότητας και εγκυμοσύνης) σε αυτή τη μελέτη.

Σε μια τοξικολογική μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων 13 εβδομάδων, οι αρσενικοί επίμυες έδειξαν μικροσκοπικές ενδείξεις σωληναριακής εκφύλισης/ατροφίας στους όρχεις, με δευτεροπαθή κυτταρικά συγκρίματα και μείωση του σπέρματος στον αυλό της επιδιδυμίδας, που αντιστοιχούσαν σε χαμηλότερα μέσα βάρη όρχεων και επιδιδυμίδας και αδρές παρατηρήσεις μαλακών και μικρών όρχεων. Οι θηλυκοί επίμυες έδειξαν εκφύλιση του ωχρού σωματίου στην ωοθήκη. Και για τα δύο φύλα, αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις pralsetinib ≥ 10 mg/kg/ημέρα, περίπου 0,9 φορές της ανθρώπινης έκθεσης, βάσει της AUC, στην κλινική δόση των 400 mg.

Δεν σημειώθηκε κανένα εύρημα στα αναπαραγωγικά όργανα σε μια τοξικολογική μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων 13 εβδομάδων σε πιθήκους, σε επίπεδα δόσης έως και 10 mg/kg/ημέρα (περίπου 1 φορά την ανθρώπινη έκθεση στην ημερήσια δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως).

Γονοτοξικότητα και καρκινογόνος δράση

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

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης με το pralsetinib.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Υπρομελλόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Προζελατινοποιημένο άμυλο

Όξινο ανθρακικό νάτριο

Κιτρικό οξύ

Μαγνήσιο στεατικό

Κέλυφος του καψακίου

Κυανό (E133)

Υπρομελλόζη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας

Προπυλενογλυκόλη (E1520)

Καλίου υδροξείδιο

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Συσκευασίες: 60, 90 ή 120 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Νοεμβρίου 2021
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Σεπτεμβρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

20 Ιουλίου 2023
Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>