

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GAVRETO 100 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 100 mg de pralsetinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Cápsula dura opaca de color azul claro, tamaño 0 (22 mm de largo x 7 mm de ancho) con "BLU-667" impreso en el cuerpo de la cápsula y "100 mg" impreso en la tapa de la cápsula en tinta blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Gavreto está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con fusión del gen RET positiva no tratados previamente con un inhibidor RET.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Para la selección de los pacientes con CPNM avanzado con fusión del gen RET positiva debe utilizarse un método validado antes de iniciar el tratamiento.

Posología

La dosis inicial recomendada de pralsetinib es de 400 mg una vez al día por vía oral, con el estómago vacío (ver forma de administración). El tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Si vomita después de tomar una dosis de pralsetinib, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino continuar con la siguiente dosis programada.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de pralsetinib, el paciente debe compensar la dosis olvidada lo antes posible el mismo día. La pauta de administración habitual de la dosis diaria de pralsetinib se debe reanudar al día siguiente.

Modificaciones de dosis por las reacciones adversas

Puede considerarse la interrupción del tratamiento, con o sin reducción de dosis, para controlar las reacciones adversas en función de la intensidad y de las manifestaciones clínicas.

La dosis se puede reducir en cantidades de 100 mg hasta una dosis mínima de 100 mg una vez al día. Se debe interrumpir de forma permanente Gavreto en pacientes incapaces de tolerar 100 mg por vía oral una vez al día.

Las modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas se indican en la Tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones de la dosis recomendada para reacciones adversas a Gavreto

Reacción adversa	Intensidad^a	Modificación de la dosis
Neumonitis / Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (ver sección 4.4)	Grado 1 o 2	Interrumpir el tratamiento con Gavreto hasta recuperación. Reanudar con una dosis reducida. Suspender de forma permanente en neumonitis recurrente/enfermedad pulmonar intersticial.
	Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente en caso de neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial.
Hipertensión	Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Gavreto si existe una hipertensión Grado 3 que persista a pesar de un tratamiento antihipertensivo. Reanudar con una dosis reducida cuando la hipertensión esté controlada.
	Grado 4	Suspender de forma permanente Gavreto.
Aumento de las transaminasas	Grado 3 o 4	Interrumpir el tratamiento con Gavreto y monitorizar los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) semanalmente hasta la resolución a Grado 1 o al estado basal. Reanudar con una dosis reducida. Si el aumento de transaminasas vuelve a Grado 3 o mayor, suspender de forma permanente Gavreto.
Reacciones adversas hemorrágicas	Grado 3 o 4	Interrumpir el tratamiento con Gavreto hasta recuperación a Grado 1. Reanudar a una dosis reducida. Suspender de forma permanente el tratamiento con Gavreto en caso de reacciones adversas hemorrágicas graves recurrentes o potencialmente mortales.

Reacción adversa	Intensidad^a	Modificación de la dosis
Prolongación del intervalo QT	Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Gavreto para un intervalo QTc >500 ms hasta que el intervalo vuelva a <470 ms. Reanudar a la misma dosis si se identifican y se corrigen los factores de riesgo que causan la prolongación del intervalo QT. Reanudar el tratamiento a una dosis reducida si no se identifican los factores de riesgo que causan la prolongación del intervalo QT.
	Grado 4	Suspenda de forma permanente Gavreto si el paciente tiene una arritmia potencialmente mortal.
Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (ver sección 4.8)	Grado 3 o 4	Interrumpir el tratamiento con Gavreto hasta que mejore a Grado ≤2. Reanudar a una dosis reducida. Interrumpir de forma permanente para acontecimientos recurrentes de Grado 4.

^a Intensidad definida de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE) versión 4.03

Modificación de dosis para el uso con inhibidores del citocromo P-450 (CYP)3A4 y/o inhibidores de la glicoproteína P (P-gp)

Se debe evitar el uso concomitante de pralsetinib con cualquiera de los siguientes (ver sección 4.4 y sección 4.5):

- Combinaciones de inhibidores de la P-gp e inhibidores potentes de CYP3A4
- Inhibidores potentes de CYP3A4
- Inhibidores moderados de CYP3A4
- Inhibidores de la P-gp
- Combinaciones de inhibidores de la P-gp e inhibidores moderados de CYP3A4

Si la administración conjunta con cualquiera de los inhibidores anteriores no se puede evitar, la dosis actual de pralsetinib se debe reducir como se indica en la Tabla 2. Después de que el inhibidor administrado conjuntamente haya sido retirado durante un periodo de 3 -5 semividas de eliminación del inhibidor, se debe reanudar la dosis de pralsetinib que se tomaba anteriormente al uso de estos inhibidores.

Tabla 2. Modificación de dosis recomendada para Gavreto para la co-administración con inhibidores de CYP3A4 y/o inhibidores de la P-gp

Dosis de Gavreto actual	Dosis de Gavreto recomendada	
	Combinación de inhibidores de la P-gp e inhibidores potentes del CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores potentes de CYP3A4 • Inhibidores moderados de CYP3A4 • Inhibidores de la P-gp • Combinaciones de inhibidores de la P-gp e inhibidores moderados de CYP3A4
400 mg vía oral una vez al día	200 mg vía oral una vez al día	300 mg vía oral una vez al día
300 mg vía oral una vez al día	200 mg vía oral una vez al día	200 mg vía oral una vez al día
200 mg vía oral una vez al día	100 mg vía oral una vez al día	100 mg vía oral una vez al día

Modificación de dosis para el uso con inductores de CYP3A4

El uso concomitante de pralsetinib con inductores potentes o moderados de CYP3A4 se debe evitar (ver sección 4.4 y sección 4.5).

Población Especial

Insuficiencia renal

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CL_{CR}] 30-89 ml/min estimado según Cockcroft-Gault). Pralsetinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{CR} de 15 a 29 ml/min) o nefropatía en fase terminal ($CL_{CR} < 15$ ml/min). Dado que la eliminación por vía renal de pralsetinib es insignificante, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía en fase terminal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] $>$ LSN o bilirrubina total > 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier valor de AST), con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5$ a 3 veces el LSN y cualquier valor de AST) o con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 veces el LSN y cualquier valor de AST) (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes de 65 años o más. (ver sección 5.1)

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de pralsetinib en niños menores de 18 años con CPNM avanzado con fusión del gen RET positiva. No se dispone de datos.

Forma de administración

Gavreto es para uso por vía oral. Los pacientes deben tragar las cápsulas duras enteras con un vaso de agua, con el estómago vacío. El paciente no debe comer durante al menos dos horas antes y al menos una hora después de tomar pralsetinib (ver sección 5.2).

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Neumonitis/Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han descrito casos graves, potencialmente mortales o mortales de neumonitis/EPI en pacientes que recibieron pralsetinib en ensayos clínicos (ver sección 4.8). Los pacientes que presentaban síntomas clínicos de neumonitis o EPI fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto inmediatamente con su profesional sanitario para informarle de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los mismos.

Los pacientes que presenten síntomas respiratorios agudos o empeoramiento de los mismos indicativos de neumonitis/EPI (p. ej., disnea, tos y fiebre) se deben someter a análisis para excluir otras causas potenciales. Si la neumonitis/EPI se considera relacionada con pralsetinib, la dosis de Gavreto se debe interrumpir, reducir o suspender de forma permanente basándose en la severidad de la neumonitis/EPI confirmada (ver sección 4.2).

Hipertensión

Se ha observado hipertensión en pacientes tratados con pralsetinib en los ensayos clínicos (ver sección 4.8). La hipertensión relacionada con el tratamiento fue manejada comúnmente con medicación anti-hipertensiva.

El tratamiento con Gavreto no se debe iniciar en pacientes con hipertensión no controlada. La existencia de hipertensión previa debe ser controlada adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Gavreto. Se recomienda la monitorización de la presión sanguínea tras una semana, a partir de entonces, al menos una vez al mes y según esté clínicamente indicado. La terapia anti-hipertensiva debe ser iniciada o ajustada según sea necesario. La dosis debe ser interrumpida, reducida o suspendida de forma permanente basándose en la severidad de la hipertensión observada durante el tratamiento con Gavreto (ver sección 4.2).

Elevación de las transaminasas

Se han descrito casos graves de elevación de las transaminasas en pacientes que recibieron pralsetinib en ensayos clínicos (ver sección 4.8).

La ALT y la AST deben ser monitorizadas antes de iniciar el tratamiento con Gavreto, cada 2 semanas durante los primeros 3 meses, a partir de entonces, al menos una vez al mes y según esté clínicamente indicado. El tratamiento con Gavreto debe ser interrumpido, reducido o suspendido de forma permanente basándose en la severidad de la elevación de las transaminasas observadas durante el tratamiento con Gavreto (ver sección 4.2).

Reacciones adversas hemorrágicas

Con Gavreto, pueden ocurrir reacciones hemorrágicas graves, incluyendo mortales. Se debe suspender Gavreto en pacientes con hemorragias graves recurrentes potencialmente mortales, (ver sección 4.2).

Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que recibieron Gavreto (ver sección 4.8). Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con Gavreto, los pacientes deben tener un intervalo QT ≤ 470 ms y los electrolitos séricos dentro del rango normal. La hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia se deben corregir tanto antes como durante el

tratamiento con Gavreto. Los electrocardiogramas (ECG) y los electrolitos séricos se deben controlar al final de la primera semana y al final del primer mes de tratamiento de Gavreto, luego periódicamente según esté indicado clínicamente y dependiendo también de la presencia de otros factores de riesgo (por ej. diarrea intercurrente, vómitos, náuseas y medicación concomitante). Pralsetinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes médicos de arritmias cardíacas o prolongación del intervalo QT, así como en pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A4 o medicamentos que se conoce que están asociados con la prolongación del intervalo QT/QTc.

Se puede requerir la interrupción, la modificación o la suspensión de la dosis de Gavreto (ver sección 4.2).

Tuberculosis:

Se han notificado casos de tuberculosis, principalmente extrapulmonar, en pacientes tratados con Gavreto. Antes de comenzar el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (“latente”), según las recomendaciones locales. En pacientes con tuberculosis activa o latente, debe iniciarse el tratamiento antimicobacteriano estándar antes de iniciar el tratamiento con Gavreto.

Interacciones con otros medicamentos

Se debe evitar la administración conjunta de Gavreto con combinaciones de inhibidores de la P-gp e inhibidores potentes de CYP3A4, inhibidores de la P-gp, inhibidores potentes o moderados de CYP3A4 o la combinación del inhibidor de la P-gp e inhibidores moderados de CYP3A4 porque pueden aumentar la concentración plasmática de pralsetinib (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Se debe evitar la administración conjunta de Gavreto con inductores potentes o moderados de CYP3A4 porque pueden reducir la concentración plasmática de pralsetinib (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Embarazo y fertilidad

Durante el tratamiento con Gavreto y por lo menos una semana tras la última dosis, los varones con pareja femenina en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un método de barrera (ver sección 4.6).

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciben Gavreto. Se requiere un método no hormonal y altamente efectivo como anticonceptivo para pacientes femeninas durante el tratamiento con pralsetinib, porque pralsetinib puede hacer que los anticonceptivos hormonales no sean efectivos. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, ha de usarse un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar con los métodos anticonceptivos efectivos por lo menos 2 semanas tras la dosis final (ver sección 4.6).

Contenido de Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de CYP3A4 y/o inhibidores de la P-gp

Inhibidores de la P-gp: La administración conjunta de pralsetinib a dosis única de 200 mg con ciclosporina a dosis única de 600 mg (inhibidor de la P-gp e inhibidor leve-moderado de CYP3A4) en pacientes sanos aumentó en un 81% el $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} en un 48%, con respecto a una dosis de 200 mg de pralsetinib administrado en monoterapia.

Combinación de un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente de CYP3A4 La administración conjunta de pralsetinib 200 mg una vez al día con itraconazol 200 mg una vez al día (un inhibidor de la P-gp e inhibidor potente de CYP3A4) aumentó en un 251 % el AUC_{0-∞} y la C_{máx.} de pralsetinib en un 84 % , en comparación con pralsetinib administrado en monoterapia.

La administración concomitante de pralsetinib con inhibidores de la P-gp y/o inhibidores potentes o moderados de CYP3A4 puede incrementar las concentraciones plasmáticas, lo que puede aumentar el riesgo de las reacciones adversas de pralsetinib. Se debe evitar la administración concomitante de pralsetinib con los siguientes (ver sección 4.4):

- combinación de inhibidor de la P-gp e inhibidor potente de CYP3A4 (incluyendo entre otros, ketoconazol, itraconazol, cobicistat, claritromicina, ritonavir o saquinavir)
- inhibidores potentes de CYP3A4 (incluye entre otros, telitromicina, troleandomicina, voriconazol, ceritinib, idelalisib, nefazodona, nelfinavir o zumo de pomelo)
- inhibidores moderados de CYP3A4 (incluye entre otros, aprepitant, ciprofloxacino, conivaptán, crizotinib, fluconazol, fluvoxamina, imatinib, isavuconazol o tofisopam)
- inhibidores de la P-gp (incluyendo entre otros, ciclosporina, carvedilol o quinidina)
- combinación de inhibidor de la P-gp e inhibidor moderado de CYP3A4 (incluyendo entre otros, dronedarona, diltiazem, eritromicina, verapamilo)

Si no se puede evitar el uso concomitante con cualquiera de los inhibidores anteriores, se debe reducir la dosis actual de pralsetinib (ver sección 4.2).

Inductores potentes de CYP3A4

La administración conjunta de pralsetinib con inductores potentes de CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de pralsetinib, lo que puede reducir la eficacia de pralsetinib. La administración conjunta de 400 mg de pralsetinib como dosis única con 600 mg de rifampicina una vez al día (un inductor potente de CYP3A4) redujo el AUC_{0-∞} en un 68 % y la C_{máx.} de pralsetinib en un 30 %. Por lo tanto, se debe evitar la administración conjunta de pralsetinib con inductores potentes de CYP3A4 (incluyendo entre otros, carbamazepina, fenitoína, rifabutina, rifampicina y hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) (ver sección 4.4).

Sustratos sensibles de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 y MATE2-K con índice terapéutico estrecho

La administración conjunta de pralsetinib puede alterar la exposición de sustratos sensibles de las enzimas CYP (CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C8) y los transportadores (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 y MATE2-K). Los medicamentos sustrato de estas enzimas CYP y de estos transportadores con índice terapéutico estrecho (que incluyen, entre otros, ciclosporina, paclitaxel y warfarina) se deben evitar.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas de que pralsetinib puede provocar daño fetal (ver sección 5.3).

Antes de iniciar el tratamiento con Gavreto debe comprobarse el posible embarazo en mujeres en edad fértil.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales y altamente efectivos durante el tratamiento y por lo menos 2 semanas tras la última dosis de Gavreto (ver sección 4.4).

Los varones con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos incluyendo un método de barrera, durante el tratamiento con Gavreto y por lo menos 1 semana tras la última dosis de Gavreto.

Se debe aconsejar a las pacientes que contacten con su médico inmediatamente si se quedan embarazadas, o si se sospecha de embarazo, mientras toman Gavreto.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de pralsetinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Basándose en su mecanismo de acción y los descubrimientos en animales, pralsetinib puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas.

No se recomienda utilizar Gavreto durante el embarazo salvo que la condición clínica de la mujer requiera el tratamiento con pralsetinib.

Lactancia

Se desconoce si pralsetinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede descartar el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Gavreto y durante 1 semana tras la dosis final.

Fertilidad

No hay datos clínicos de los efectos de pralsetinib sobre la fertilidad.

Basándonos en descubrimientos de seguridad preclínicos, la fertilidad puede estar comprometida durante el tratamiento con pralsetinib (ver sección 5.3). Tanto hombres como mujeres deben buscar consejo sobre la preservación de la fertilidad efectiva antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Gavreto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe tener cuidado mientras se conduce o utilizan máquinas, ya que los pacientes pueden experimentar fatiga mientras toman Gavreto (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia (53,0%), aumento de la aspartato aminotransferasa (49,1 %), neutropenia (46,7%), dolor musculoesquelético (44,4%), estreñimiento (43,9%), fatiga (42,2%), aumento de la alanina aminotransferasa (37,0 %), leucopenia (37,0%), e hipertensión (35,0%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neumonía (15,6 %), neumonitis (5,7 %) y anemia (5,2 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron anemia (22,4%), neutropenia (21,1%), hipertensión (17,6%), neumonía (15,4%) y linfopenia (17,4%).

Basándonos en los datos de los ensayos clínicos, la relación entre la exposición y la respuesta para cualquier reacción adversa de Grado 3 o 4 fueron observadas a altas exposiciones, con un tiempo más corto hasta la aparición de reacciones adversas al aumentar la exposición a pralsetinib.

Se produjeron reducciones de la dosis debido a la aparición de reacciones adversas en el 46,7 % de los pacientes tratados con Gavreto. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron reducciones de dosis fueron neutropenia (15,6 %), anemia (10,6%), linfopenia (7,2%), neumonitis (5,7%), aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre (5,2%), hipertensión (4,8 %), leucopenia (4,6%), y fatiga (4,1%).

En un 10,6% de los pacientes tratados con Gavreto, se produjo una interrupción permanente debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción permanente de Gavreto fueron neumonía y neumonitis (2,6 % y 2,2% respectivamente).

Tabla de reacciones adversas

La población en la que se evaluó la seguridad incluye un total de 540 pacientes, incluyendo 281 pacientes con CPNM avanzado, así como pacientes con otros tumores sólidos (incluyendo cáncer de tiroides fusión RET y cáncer medular de tiroides con mutación RET), que recibieron pralsetinib en una dosis inicial de 400 mg (ver sección 5.1). No se han encontrado diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad en las diferentes indicaciones.

Las reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con Gavreto en el ensayo ARROW se enumeran en la tabla de debajo (Tabla 3), de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y frecuencia.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocidas (no se pueden estimar con los datos disponibles).

Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan en frecuencia y severidad decreciente.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con 400 mg de Gavreto (N=540)

Sistema de clasificación de órganos / Reacción Adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Infecciones e infestaciones			
Neumonía ¹	Muy Frecuentes	22,4	13,1
Infección del Tracto Urinario		14,8	4,4
Tuberculosis ²	Poco frecuentes	0,7	0,4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia ³	Muy Frecuentes	53,0	22,4
Neutropenia ⁴		46,7	21,1
Leucopenia ⁵		37,0	8,9
Linfopenia ⁶		26,9	17,4
Trombocitopenia ⁷		19,6	4,8
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipocalcemia	Muy Frecuentes	23,1	3,9
Hiperfosfatemia		17,4	0,2
Hipoalbuminemia		14,8	-
Hipofosfatemia		13,0	6,7
Hiponatremia		12,2	4,4
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea ⁸	Muy Frecuentes	18,0	0,6
Disgeusia ⁹		16,7	-
Trastornos vasculares			
Hipertensión ¹⁰	Muy Frecuentes	35,0	17,6
Hemorragia ¹¹		20,6	3,9

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ¹²		28,1	0,6
Disnea	Muy Frecuentes	20,4	2,0
Neumonitis ¹³		12,2	3,3
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento		43,9	0,6
Diarrea		33,1	3,1
Naúseas	Muy Frecuentes	19,6	0,2
Dolor abdominal ¹⁴		17,8	1,5
Boca seca		16,5	-
Vómitos		14,8	1,1
Estomatitis ¹⁵	Frecuentes	6,9	1,3
Trastornos hepato biliarios			
Aumento de la Aspartato aminotransferasa*		49,1	6,9
Aumento de la Alanina aminotransferasa*	Muy Frecuentes	37,0	4,8
Hiperbilirrubinemia ¹⁶		14,4	1,7
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea ¹⁷	Muy Frecuentes	19,1	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor Musculo-esquelético ¹⁸		44,4	2,6
Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	Muy Frecuentes	16,7	7,6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ¹⁹		42,2	4,1
Edema ²⁰	Muy Frecuentes	31,5	0,2
Pirexia		27,8	1,5
Trastornos Cardiacos			
Prolongación del intervalo QT ²¹	Frecuentes	5,2	0,4
Trastornos renal y urinarios			
Aumento de la creatinina en sangre	Muy Frecuentes	25,4	0,6
Exploraciones complementarias			
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Muy Frecuentes	12,0	1,5

¹ incluye neumonía, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía citomegaloviral, neumonía atípica, infección de pulmón, neumonía bacteriana, neumonía por haemophilus, neumonía por influenza, neumonía por estreptococos, neumonía por moraxella, neumonía por estafilococos, neumonía por pseudomonas, neumonía atípica por micobacterias, neumonía por legionella.

² la mayoría de los casos notificaron tuberculosis extrapulmonar, como tuberculosis de ganglios linfáticos, tuberculosis peritoneal o tuberculosis renal

³ incluye anemia, disminución del hematocrito, disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución de la hemoglobina y anemia aplásica

⁴ incluye disminución del recuento de neutrófilos, neutropenia

⁵ incluye disminución del recuento de glóbulos blancos, leucopenia

⁶ incluye linfopenia, disminución del recuento de linfocitos

⁷ incluye trombocitopenia, disminución del recuento de plaquetas

⁸ incluye cefaleas, cefaleas tensionales

⁹ incluye ageusia, disgeusia

¹⁰ incluye hipertensión, aumento de la presión arterial

¹¹ incluye 39 términos del listado de Consultas normalizadas MedDRA de hemorragia (SMQ del inglés Standardised MedDRA Queries), (sin incluir los términos de laboratorio), con la exclusión de los términos relacionados con la administración de fármacos invasivos, los términos relacionados con la rotura, la coagulopatía intravascular diseminada, los términos relacionados con las hemorragias traumáticas y los términos hemorrágicos relacionados con el embarazo, el parto o neonatal.

¹² incluye tos, tos productiva

¹³ incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial

¹⁴ incluye dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen

¹⁵ incluye estomatitis, úlcera aftosa

¹⁶ incluye aumento de la bilirrubina en sangre, hiperbilirrubinemia, aumento de la bilirrubina conjugada, aumento de la bilirrubina no conjugada en sangre

¹⁷ incluye erupción cutánea, erupción cutánea maculo-papular, dermatitis acneiforme, eritema, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea papular, erupción cutánea pustular, erupción cutánea macular, erupción cutánea eritematosa

¹⁸ incluye dolor musculoesquelético en el pecho, mialgia, artralgia, dolor en extremidades, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor medular, rigidez musculoesquelética

¹⁹ incluye astenia, fatiga

²⁰ incluye edema, hinchazón en la cara, hinchazón periférica, edema periférico, edema facial, edema periorbital, edema del párpado, edema generalizado, hinchazón, edema localizado

²¹ incluye intervalo QT prolongado en el electrocardiograma, síndrome de intervalo QT prolongado

* adicionalmente, se reportó un aumento de las transaminasas en el 3,7% (0,6% Grados 3-4)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neumonitis/Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se produjo neumonitis y EPI en un 12,2% de 540 pacientes con CPNM u otros tumores sólidos, reclutados en el estudio ARROW que recibieron Gavreto (ver sección 4.4). Entre los pacientes con neumonitis/EPI, la mediana del tiempo hasta la aparición fue de 16,1 semanas.

Se notificaron reacciones adversas graves de neumonitis/EPI en el 5,7 % de los pacientes, incluyendo acontecimientos de Grado 3 (2,8%), Grado 4 (0,6%) y un acontecimiento mortal (Grado 5) (0,2%).

En los ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes con neumonitis de Grado 1 o Grado 2 fueron capaces de continuar el tratamiento sin neumonitis recurrente/EPI tras la interrupción y disminución de la dosis. Debido a la neumonitis/EPI se interrumpió la dosis en un 8,9% de los pacientes, se redujo en un 5,7% y se interrumpió de forma permanente en un 2,2% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la resolución fue de 4,3 semanas.

Hipertensión

Se produjo hipertensión (incluyendo aumento de la presión arterial) en el 35,0% de 540 pacientes con CPNM u otros tumores sólidos, incluyendo acontecimientos de Grado ≤ 2 en el 17,4% y Grado 3 en el 17,6% de los pacientes. No se reportaron acontecimientos de Grado 4 o Grado 5. Entre los pacientes que presentaban hipertensión, la mediana del tiempo hasta la aparición fue de 2,1 semanas.

Se notificaron reacciones adversas importantes en un 1,3% de todos los pacientes (todos los acontecimientos de Grado 3).

Se interrumpió la dosis en un 8,0% de pacientes, se redujo la dosis en un 4,8% y un paciente (0,2%) necesitó interrumpir la dosis de manera permanente. La mediana del tiempo hasta la resolución fue de 4,0 semanas.

Elevación de las transaminasas

La elevación de la AST ocurrió en el 49,1% de 540 pacientes, incluyendo las de Grado 3 o 4 en el 6,9% de los pacientes. La elevación de la ALT ocurrió en el 37,0% de los pacientes, incluyendo los acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 4,8% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición para el aumento de la AST fue 2,1 semanas y para el aumento de la ALT fue 3,5 semanas.

Se notificaron reacciones adversas graves de aumento de la AST y la ALT en el 0,7% y 0,6% de los pacientes, respectivamente.

Se interrumpió la dosis por aumento de la AST o ALT en el 5,0% y 3,9% de pacientes respectivamente, y se redujo la dosis en el 2,0% y 1,5% respectivamente. Ningún paciente necesitó interrumpir la dosis de manera permanente. La mediana del tiempo hasta la resolución fue de 6,0 y 5,1 semanas para el aumento de la AST y ALT respectivamente.

Reacciones adversas hemorrágicas

Las reacciones adversas hemorrágicas ocurrieron en el 20,6% de los 540 pacientes, incluyendo acontecimientos de Grado 3 en el 3,7% de los pacientes y acontecimientos de Grado 4 o mortales (Grado 5) en un paciente (0,2%) en cada caso.

Se notificaron reacciones adversas graves de hemorragia para el 3,9% de los pacientes.

Se interrumpió la dosis en diecisiete pacientes (3,1%). La reducción de la dosis o la interrupción de la dosis de manera permanente debido a hemorragias ocurrió en el 0,4% y 0,2% de los pacientes, respectivamente.

Prolongación del intervalo QT

La prolongación del intervalo QT se produjo en el 5,2% de 540 pacientes con CPNM u otros tumores sólidos. En 2 pacientes (0,4%) el evento se evaluó como grave. La mayoría de los pacientes sufrieron eventos no graves – por ej. en 21 (3,9%) Grado 1 y en 5 pacientes (0,9%) Grado 2. Dos pacientes (0,4%) sufrieron eventos de prolongación del intervalo QT Grado 3 los cuales se resolvieron. No hubo prolongación del intervalo QT potencialmente mortal o fatal. Tres pacientes (0,6%) tuvieron un evento que permaneció sin resolver en el momento del corte de los datos. En dos pacientes con un electrocardiograma con prolongación del intervalo QT cada uno se requirió reducción o interrupción de dosis. Ningún evento de prolongación del intervalo QT provocó la suspensión permanente de pralsetinib.

Infecciones

El 66,1% de 540 pacientes sufrieron frecuentemente infecciones durante mediana del tratamiento de 15,9 meses. Con mayor frecuencia (>10%) se notificaron neumonía e infección del tracto urinario

(22,4% y 14,8% respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron leves (Grado 1 ó 2) y se resolvieron. Se produjo una infección grave (Grado ≥ 3) en el 30,4% de los pacientes (con acontecimientos mortales notificados en el 4,1%).

Las infecciones notificadas como graves ocurrieron en el 18,5% de los pacientes. La infección más frecuente fue neumonía (15,6%) seguido de infección de tracto urinario (3,7%) y de sepsis (3,7%). La mayoría de los pacientes que sufrieron sepsis presentaron de forma concurrente neumonía o infección del tracto urinario.

La interrupción de la dosis debido a una infección ocurrió en el 12,8% de los pacientes (principalmente debido a la neumonía [10,9%] e infección del tracto urinario [2,6%]). La dosis se redujo debido a infecciones en el 3,7% de los pacientes (principalmente debido a neumonía [3,5%]). La interrupción del tratamiento de forma permanente debido a las infecciones se requirió en el 2,6% de los pacientes (principalmente debido a la neumonía [2,6%]).

Personas de edad avanzada

En el ensayo ARROW (N=540), el 30,9% de los pacientes tenían 65 años o más. Comparado con pacientes más jóvenes (>65), más pacientes de ≥ 65 años reportaron reacciones adversas que llevaron a la interrupción permanente de la dosis (29,3% versus 18,8%). De las reacciones adversas reportadas más comúnmente con alta incidencia en pacientes de edad avanzada (≥ 65), la de mayor diferencia en comparación con los pacientes <65 años fue la hipertensión. Sin embargo, se estima que la hipertensión ocurre de manera más frecuente en pacientes de edad avanzada. En comparación con los pacientes más jóvenes, los pacientes de edad avanzada reportaron más reacciones adversas de Grado 3 o superiores (89,8% versus 78,3%).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

No se han notificado casos de sobredosis en los ensayos clínicos con pralsetinib. La dosis máxima de pralsetinib estudiada clínicamente es de 600 mg una vez al día por vía oral. Las reacciones adversas observadas con esta dosis fueron coherentes con el perfil de seguridad con 400 mg una vez al día (ver sección 4.8).

Manejo

No hay antídoto conocido para una sobredosis con Gavreto. En caso de sospecha de sobredosis, se debe interrumpir Gavreto e instaurar el tratamiento sintomático. Teniendo en cuenta el gran volumen de distribución de pralsetinib y su alto grado de unión a proteínas, es poco probable que la diálisis lleve a una eliminación significativa de pralsetinib.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, inhibidor de la proteína quinasa, código ATC: L01EX23

Mecanismo de acción

Pralsetinib es un inhibidor tirosina quinasa potente dirigido selectivamente contra las fusiones oncogénicas de RET (KIF5B-RET and CCDC6-RET). En CPNM, las fusiones de RET son uno de los principales drivers oncogénicos. *In vitro*, pralsetinib inhibe varias fusiones oncogénicas RET de forma más potente que las quinasas inespecíficas a concentraciones clínicamente relevantes (ej: selectividad 81 veces para VEGFR2). Pralsetinib mostró actividad antitumoral en cultivos celulares y en modelos animales de múltiples tipos de tumores portadores de fusiones oncogénicas de RET (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Efectos farmacodinámicos

Electrocardiografía

La posibilidad de prolongación del intervalo QT por pralsetinib se evaluó en 34 pacientes con tumores sólidos positivos para RET tratados con 400 mg una vez al día en un subestudio del ECG formal.

En pacientes que recibieron pralsetinib en el estudio ARROW, se notificó prolongación del intervalo QT (ver sección 4.8). Por tanto, puede ser necesario interrumpir o modificar la dosis en los pacientes tratados con pralsetinib (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Gavreto se estudió en pacientes con CPNM avanzado con reordenamiento del gen RET positivo en el ensayo BLU-6671101 (ARROW), un ensayo clínico de fase I/II multicéntrico, no aleatorizado, abierto de varias cohortes. El estudio reclutó, en cohortes separadas, pacientes con CPNM avanzado con fusión RET positiva que habían progresado con quimioterapia basada en platino, así como pacientes que habían progresado a terapias previas distintas de quimioterapia basada en platino o no habían sido tratados previamente a nivel sistémico. El estudio estaba en curso en el momento de la aprobación.

Todos los pacientes con CPNM debían tener enfermedad localmente avanzada o metastásica con enfermedad medible según el Criterio de Evaluación de la Respuesta para Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1 (v1.1.) y una fusión del gen RET detectada por técnicas locales (Next Generation Sequencing (NGS), Hibridación fluorescente in situ (FISH), otros). También se reclutaron pacientes con metástasis asintomática del Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo aquellos con dosis estable o decreciente de corticoesteroides dentro de las 2 semanas previas a ser incluidos en el estudio. El protocolo excluía pacientes con una alteración primaria de un driver distinto a la fusión del gen RET, pacientes con una historia de síndrome de prolongación del intervalo QT o Torsades de pointes o un historial familiar de síndrome de prolongación del intervalo QT, neumonitis sintomática clínicamente, y cualquier condición médica significativa anterior o actual que pudiera afectar a la seguridad del paciente.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) según RECIST v1.1 evaluada por un comité de revisión central independiente ciego, (Blinded Independent Central Review (BICR) por sus siglas en inglés). Las variables secundarias de eficacia incluían la duración de la respuesta (DR), supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG)

Población total con CPNM fusión RET positivo

La población con eficacia evaluable consistió en 281 pacientes con CPNM avanzado con reordenamiento del gen RET positivo, tratados con una dosis inicial de 400 mg por vía oral una vez al día, incluyendo 116 pacientes previamente no tratados y 141 pacientes tratados previamente con quimioterapia basada en platino. En la última fecha de corte de los datos (4 de marzo de 2022), la mediana de seguimiento era de 24,1 meses.

Las características demográficas en los 281 pacientes fueron: 54,1 % de mujeres, 46,3 % de raza blanca, 45,6 % de raza asiática, 3,6 % de raza hispana/latina y una mediana de edad de 60 años (rango de 26 a 87) con 37,4 % \geq 65 años de edad. La mayoría de los pacientes tuvieron un estado funcional según la escala ECOG basal de 0 (29,5 %) o 1 (68,0 %), tenían enfermedad metastásica (98,6%), nunca habían fumado (62,6%) o eran antiguos fumadores (33,1%) y tenían adenocarcinoma (96,8%). El 34,5 % de los pacientes tenía antecedentes de metástasis cerebrales. Los pacientes tratados previamente con quimioterapia basada en platino (N=141), recibieron una mediana de 2 líneas de terapia anteriores (rango: 1-8). Además de quimioterapia a base de platino, el 40,4% recibieron inhibidores de PD-1/PD-L1, el 27,7% recibieron inhibidores multiquinasa (*multi-kinase inhibitor*, MKI por sus siglas en inglés) y el 48,9% recibió terapia de radiación previa. El 15,5% de los pacientes no tratados de forma sistémica previamente (N=116) recibió terapia de radiación previa. Se detectaron fusiones RET en el 75,8% de los pacientes con NGS (36,7% con muestras de tejido; 15,7% con muestras de plasma, 23,5% con muestras desconocidas), en el 15,3% con FISH, en el 6,0% con muestras desconocidas y en el 2,8% con otros métodos. Las parejas de fusión más frecuentes del gen RET fueron KIF5B (70,1%) y CCD6 (17,8%).

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 4. La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 1,8 meses para la población total (intervalo: 0,9-20,5 meses), así como para pacientes tratados anteriormente con quimioterapia basada en platino (intervalo: 1,3-11,4 meses) y pacientes no tratados previamente (intervalo: 0,9-20,5 meses).

Tabla 4: Resultados de eficacia para el CPNM avanzado con reordenamiento del gen RET positivo (ARROW) (población de eficacia)

Variable de Eficacia	Total (N =281)	Tratados previamente con quimioterapia de platino (N=141)	Tratados previamente con tratamientos sistémicos no de platino (N=24)	Sin tratamiento previo (N=116)
Tasa de respuesta global (TRG)^a (95% CI)	65,8% (60,0%, 71,4%)	59,6% (51,0%, 67,7%)	70,8% (48,9%, 87,4%)	72,4% (63,3%, 80,3%)
Respuesta completa, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Respuesta parcial, (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Duración de la respuesta (DR)	N=185	N=84	N=17	N=84
DR, mediana (95% IC) en meses	19,1 (14,5, 27,3)	23,4 (14,8, 39,4)	20,4 (9,3, NA)	13,4 (9,4, 23,1)
Pacientes con DR \geq 6-meses ^b , %	79,5%	81,0%	94,1%	75,0%

NA= No alcanzado

^a Tasa de respuesta global confirmada evaluada por BICR

^b Calculado usando la proporción de respuestas observando una duración de la respuesta de al menos 6 meses o mayor

No se vió diferencia clínicamente relevante de la eficacia en los pacientes con una pareja de fusión KIF5B o CCDC6. Las tasas de respuesta por el BICR fueron: TRG= 68,5% (IC 95%: 61,5 – 74,9) en 197 pacientes con KIF5B como pareja de fusión; y TRG= 72,0% (IC 95%: 57,5 – 83,8) en 50 pacientes con CCDC6 como pareja de fusión.

En la población de eficacia, la TRG del SNC evaluada de forma centralizada (según los criterios RECIST v1.1) fue del 53,3% (IC 95%: 26,6, 78,7); 3 pacientes (20,0%) tuvieron una respuesta completa (RC) y 5 pacientes (33,3%) tuvieron una respuesta parcial (RP).

Población de edad avanzada

El 30,9 % de los pacientes en el ensayo ARROW (N=540) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la farmacocinética, la seguridad o la eficacia en comparación con pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos con Gavreto en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del cáncer de pulmón (cáncer de pulmón microcítico y no microcítico) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de pralsetinib en los pacientes aumentaron de forma dosis-dependiente en el intervalo de dosis de 60 mg a 600 mg una vez al día (de 0,15 a 1,5 veces la dosis recomendada); la farmacocinética fue lineal en el rango de dosis de 200 y 400 mg en voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de pralsetinib llegaron a equilibrio estacionario en 3 a 5 días.

En la dosis recomendada de 400 mg una vez al día, la media de la $C_{m\acute{a}x}$ en estado de equilibrio estacionario de pralsetinib fue de 2840 ng/ml y la media del área bajo la curva concentración- tiempo (AUC_{0-24h}) en estado de equilibrio estacionario fue de 40100 h•ng/ml. El ratio de acumulación media fue aproximadamente el doble tras la dosis repetida.

Absorción

La mediana del tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) osciló entre 2,0 y 4,0 horas tras dosis únicas de pralsetinib de 60 mg a 600 mg (de 0,15 a 1,5 veces la aprobación de la dosis recomendada). La biodisponibilidad absoluta de pralsetinib no ha sido determinada.

Efecto de los alimentos

La $C_{m\acute{a}x}$ media (90% IC) de pralsetinib se incrementó en un 104 % (65%, 153%), el $AUC_{0-\infty}$ medio (90% IC) se incrementó en un 122 % (96%, 152%) y la mediana del $T_{m\acute{a}x}$ se retrasó de 4 a 8,5 horas cuando se tomaron 200 mg de Gavreto con una comida rica en grasas (aproximadamente entre 800 y 1000 calorías de las cuales entre el 50 y 60% de ellas eran aportadas por grasa) en comparación con aquellos en estado de ayunas.

Distribución

El volumen de distribución aparente medio en estado estacionario de pralsetinib es de 255 l. La unión a proteínas plasmáticas de pralsetinib es del 97,1 % y es independiente de la concentración. El cociente en sangre/plasma es de 0,6 a 0,7.

Biotransformación

Pralsetinib se metaboliza principalmente a través de CYP3A4 y UGT1A4, y en menor medida, a través de CYP2D6 y CYP1A2 *in vitro*.

Después de una única dosis oral de aproximadamente 310 mg de pralsetinib radiomarcado para sujetos sanos, se detectaron metabolitos de la oxidación (M531, M453, M549b) y glucuronidación (M709) de pralsetinib en cantidades pequeñas (~ 5 %).

Eliminación

La semivida plasmática media de eliminación de pralsetinib fue de 13,4 horas tras dosis únicas de pralsetinib de 400 mg (la dosis recomendada) y 17,9 horas tras múltiples dosis de 400 mg de pralsetinib. La media del aclaramiento aparente tras la administración oral en estado de equilibrio estacionario (CL/F) de pralsetinib es de 9,9 l/h.

Tras una única dosis oral de pralsetinib radiomarcado en sujetos sanos, el 72,5 % de la dosis radiactiva se recuperó en heces (66% como inalterada) y un 6,1 % en la orina (4,8% como inalterada).

Estudios *in vitro* con sustratos del CYP

Los estudios *in vitro* indican que pralsetinib es un inhibidor tiempo-dependiente del CYP3A4/5 a concentraciones clínicamente relevantes. Pralsetinib puede tener el potencial de inhibir o inducir CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4/5 a concentraciones clínicamente relevantes.

Estudios *in vitro* con transportadores de medicamentos

Los estudios *in vitro* muestran que pralsetinib puede tener el potencial para inhibir la P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1, y MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Los estudios *in vitro* también indican que pralsetinib puede ser un sustrato potencial de la P-gp a concentraciones clínicamente relevantes (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Tomando como referencia el modelo farmacocinético poblacional, no se han observado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de pralsetinib en función de la edad (de 19 a 87 años), sexo, raza (blanca, negra o asiática), peso corporal (de 34,9 a 128 kg), insuficiencia hepática leve, o insuficiencia renal de leve a moderada (CL_{CR} de 30 a 89 ml/min estimado según Cockcroft-Gault). Por tanto, no se precisa modificar la dosis en la población mencionada anteriormente. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CL_{CR} de 15 al 29 ml/min) o de la enfermedad renal terminal (CL_{CR} <15 ml/min) en la farmacocinética de pralsetinib (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Tras una dosis oral única de 200 mg de pralsetinib, la exposición máxima de pralsetinib fue similar en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (definida según los criterios de la escala Child-Pugh) en comparación con los sujetos con función hepática normal, con coeficientes de medias geométricas (CMG) (IC del 90%) del 98,6% (59,7, 163) para la C_{max} y de 112% (65,4, 193) para el AUC_{0-∞}. En sujetos con insuficiencia hepática grave (definida según los criterios Child-Pugh), el AUC_{0-∞} también fue similar al de los sujetos con función hepática normal (85,8% [51,1, 144]). La C_{max} fue ligeramente menor en los sujetos con insuficiencia hepática grave que en los sujetos con función hepática normal, con una C_{max} CMG del 67,9% (35,3, 131). La C_{max} libre (C_{max,u}) y el AUC_{0-∞} libre (AUC_{0-∞,u}) fueron

ligeramente mayores en los sujetos con insuficiencia hepática grave (definida según los criterios de la escala Child-Pugh) que en los sujetos con una función hepática normal, con un CMG de $C_{\max,u}$ del 129% (70,4, 236) y para el $AUC_{0-\infty,u}$ de 163% (98,7, 268). No hubo una relación clara entre la C_{\max} o el $AUC_{0-\infty}$ y la puntuación total Child-Pugh o la puntuación de los parámetros de esta escala. Se obtuvieron resultados farmacocinéticos similares cuando los sujetos con insuficiencia hepática se clasificaron según los criterios del NCI-ODWG.

Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad a dosis repetida

En estudios de duración de hasta 13 semanas en ratas y monos cynomolgus, los hallazgos principales a exposiciones similares al equilibrio estacionario en exposiciones humanas (AUC) en pacientes con CPNM avanzado a una dosis de 400mg diarios incluyeron displasia fisaria en la rata (margen de 2 veces) y efectos hematológicos (margen de 1 vez) en ambas especies. Efectos adversos adicionales a exposiciones mayores incluyen cambios degenerativos en los órganos reproductivos de hombres y mujeres (margen de 2 veces) y aumento de fósforo en sangre con la correspondiente mineralización en tejidos blandos en ratas (margen de 2 veces), y hemorragia miocárdica en ratas (margen de 4,4 veces). El aumento de la presión arterial fue observado en ratas tras una dosis única de 25 mg/kg (2 veces). El nivel de efectos adversos no observados (NOAEL, por sus siglas en inglés) de pralsetinib en los estudios de 13 semanas fue de 10 mg/kg/día en ambas especies, correspondiendo con 1 vez el margen de exposición (AUC) relativo a la exposición humana.

En cuanto a la exposición local y toxicidad, no hay ninguna evidencia de molestias gastrointestinales en ninguna de las especies hasta la dosis de NOAEL de 10 mg/kg (margen humano de 0,9 veces). En dosis más elevadas en monos, se observaron ulceraciones gastrointestinales y hemorragias.

Embriotoxicidad/Teratogenicidad

La administración oral de pralsetinib durante el periodo de organogénesis fue embriotóxica y teratógena en ratas en exposiciones similares a las de humanos con la dosis de 400 mg una vez al día. En un estudio de desarrollo embrionario, la administración de pralsetinib a ratas durante el periodo de organogénesis fue embriotóxica y teratógena en exposiciones por debajo de la exposición clínica de equilibrio estacionario humana (AUC) en una dosis de 400 mg diarios. Malformaciones, incluyendo viscerales (mayoritariamente riñón y uretra) y esqueléticas (vértebras, costillas, cartílago costal y anomalías de vértebras centrales) fueron observadas a aproximadamente 0,2 veces la exposición humana. La pérdida posimplantación ocurrió a 0,2 veces la exposición humana, y aumentó al 100% de incidencia al 1,5 veces la exposición humana.

Toxicidad para la reproducción

En un estudio dedicado a la fertilidad y el desarrollo temprano del embrión en ratas macho emparejadas con ratas hembra tratadas, pralsetinib no tuvo ningún efecto en el rendimiento del emparejamiento o la capacidad de quedarse embarazadas. Sin embargo, y de manera consistente con los resultados del estudio de toxicología del desarrollo embrionario, había pérdidas posimplantación en dosis tan bajas como 5 mg/kg (aproximadamente 0,3 veces la exposición humana (AUC) a la dosis clínica de 400 mg basado en los datos toxicocinéticos del estudio de toxicología en ratas de 13 semanas). A la dosis de 20 mg/kg (aproximadamente 2,5-3,6 veces la exposición humana) el 82% de las ratas hembras tenían camadas de embriones reabsorbidos, con el 92% de pérdidas posimplantación (reabsorción temprana). En un estudio independiente de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en el que se aparearon ratas macho a las que se administró pralsetinib con ratas hembras no tratadas, la supervivencia intrauterina de los embriones (media de las proporciones de pérdidas después de la implantación y media del número y de la proporción de embriones viables en la camada) no se vio afectada por la administración de pralsetinib a los machos a la dosis de 20 mg/kg (aproximadamente 1,4 veces la exposición humana (AUC) a la dosis clínica de 400 mg, según los datos toxicocinéticos

obtenidos en este estudio). Además, en este estudio no se observaron efectos relacionados con pralsetinib sobre el rendimiento reproductivo masculino (índices de apareamiento, fertilidad y gestación).

En un estudio toxicológico de dosis repetidas durante 13 semanas, en ratas macho hubo evidencia histopatológica de la degeneración tubular/atrofia testicular con presencia de residuos celulares secundarios y reducción de esperma en el lumen del epidídimo inferior, lo cual se corresponde con hallazgos de un peso medio de los testículos y el epidídimo inferior, así como con observaciones macroscópicas de flacidez testicular y reducción del tamaño de los mismos. En el mismo estudio, la observación histopatológica de los órganos reproductivos en ratas hembra reveló degeneración del cuerpo lúteo en el ovario. Para ambos sexos, estos efectos secundarios se observaron con dosis ≥ 10 mg/kg/, aproximadamente 0,9 veces la exposición en humanos basado en el AUC con la dosis clínica de 400 mg una vez al día.

No se observaron hallazgos en los órganos reproductivos de monos en un estudio de toxicología de dosis repetidas durante 13 semanas con los niveles de dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 1 vez la exposición en humanos con la dosis de 400 mg una vez al día).

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Pralsetinib no fue mutagénico *in vitro* en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) y fue negativo en el ensayo *in vitro* de la aberración cromosómica de linfocitos humanos y el test *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de rata.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con pralsetinib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas

Hipromelosa
Celulosa microcristalina
Almidón, pregelatinizado
Bicarbonato sódico
Ácido cítrico anhidro
Estearato de magnesio

Cubierta de las cápsulas

Azul brillante FCF (E133)
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Goma laca
Propilenglicol (E1520)
Hidróxido de potasio
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón resistente a niños (polipropileno) y revestimiento de sellado por inducción laminado y bolsa de desecante (gel de sílica). Tamaño del envase de 60, 90 o 120 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/noviembre/2021
Fecha de la última renovación: 15/septiembre/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para confirmar la eficacia y seguridad de pralsetinib en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con fusión del gen RET positivo, el TAC deberá enviar los resultados del estudio BLU-667-2303, un estudio aleatorizado, abierto, fase 3 de pralsetinib frente al estándar de tratamiento en primera línea del CPNM metastásico para fusión RET positiva.	31 diciembre 2026

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gavreto 100 mg cápsulas duras
pralsetinib

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 100 mg de pralsetinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras
90 cápsulas duras
120 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No trague la bolsa de desecante del frasco

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1555/001 60 cápsulas duras
EU/1/21/1555/002 90 cápsulas duras
EU/1/21/1555/003 120 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

gavreto 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gavreto 100 mg cápsulas duras
pralsetinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 100 mg de pralsetinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras
90 cápsulas duras
120 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No trague la bolsa de desecante del frasco

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo de Roche

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1555/001 60 cápsulas duras
EU/1/21/1555/002 90 cápsulas duras
EU/1/21/1555/003 120 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Gavreto 100 mg cápsulas duras pralsetinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Gavreto y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Gavreto
3. Cómo tomar Gavreto
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Gavreto
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Gavreto y para qué se utiliza

Qué es Gavreto

Gavreto es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo pralsetinib.

Para qué se utiliza Gavreto

Gavreto se utiliza para tratar a adultos con estadios avanzados de una forma de cáncer de pulmón llamado «cáncer de pulmón no microcítico» (CPNM), que presenta un defecto en el reordenamiento específico del gen RET si no ha sido tratado previamente con otro medicamento inhibidor RET.

Cómo funciona Gavreto

En los pacientes cuyo cáncer se debe a una alteración del gen RET, dicho cambio en el gen produce que el organismo fabrique una proteína anormal llamada proteína de fusión RET, que puede provocar un crecimiento celular descontrolado y en última instancia, cáncer. Gavreto bloquea la acción de la proteína de fusión RET y puede ayudar a ralentizar o detener el crecimiento de su cáncer de pulmón. También puede ayudar a reducir su cáncer.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona Gavreto o por qué este medicamento se le ha recetado a usted, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Gavreto

No tome Gavreto

- si es alérgico a pralsetinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Gavreto.

- si tiene antecedentes de problemas pulmonares o respiratorios distintos del cáncer de pulmón.
- si ha tenido la tensión arterial alta
- si ha tenido problemas de hígado
- si ha tenido problemas de sangrados
- si ha tenido alguna vez tuberculosis o si ha estado en contacto cercano con alguien que tenga o haya tenido tuberculosis. Su médico puede realizarle pruebas para ver si tiene tuberculosis

Gavreto puede provocar efectos secundarios que necesita comunicar a su médico de inmediato. Estos incluyen:

- **Inflamación pulmonar (neumonitis).** Gavreto puede provocar hinchazón (inflamación) grave, potencialmente mortal o mortal de los pulmones durante el tratamiento. Los signos pueden ser similares a los de su cáncer de pulmón. Informe a su médico de inmediato si tiene alguna enfermedad nueva o empeoramiento de las constantes vitales, incluido dificultad para respirar, falta de aire, tos con o sin mucosidad, o fiebre.
- **Tensión arterial alta (hipertensión).** Gavreto puede aumentar la ocurrencia de presión arterial alta. Su doctor monitorizará su presión arterial antes de que empiece el tratamiento, tras 1 semana de tratamiento y después según sea necesario. Si tiene una presión arterial alta que no está siendo controlada correctamente con medicación para la presión arterial, por favor consulte con su médico ya que es importante asegurarse que su presión arterial está bajo control antes de empezar el tratamiento con Gavreto.
- **Problemas en el hígado (aumento de las transaminasas).** Su médico le realizará analíticas sanguíneas antes de que empiece su tratamiento, después cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de su tratamiento y después según sea necesario. Esto es para comprobar que no presenta ningún problema en el hígado durante su tratamiento con Gavreto. Comunique inmediatamente a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas: coloración amarillenta de la piel o del blanco de sus ojos, dolor en el lateral derecho de la zona del estómago, orina oscura, picor en la piel, menor hambre de lo normal, náuseas o vómitos, sensación de cansancio, sangrados o moretones en la piel más frecuentemente de lo normal.
- **Problemas de sangrado.** Durante el tratamiento con Gavreto pueden ocurrir sangrados graves. Comunique inmediatamente a su médico si usted presenta alguno de los siguientes síntomas: está vomitando sangre o vómitos similares a semillas de café, toser sangre o coágulos, tener la orina de color rosa o rojo, heces de color rojas o negras (como alquitrán), sangrado o moretones inusuales en su piel, sangrado menstrual más abundante de lo normal, sangrado vaginal inusual, sangrado por la nariz que ocurre de manera frecuente, aturdimiento o dificultad para estar despierto.
- **ECG irregular.** Gavreto puede dar lugar a ECG irregulares. Se le realizará un ECG antes y durante su tratamiento con Gavreto. Informe a su médico si se siente mareado o sufre palpitaciones, ya que puede ser un síntoma de un ECG irregular.

Tenga en cuenta esto mientras esté tomando Gavreto. Consulte los efectos secundarios en la sección 4 para obtener más información.

Niños y adolescentes

Gavreto no se ha estudiado en niños o adolescentes. Este medicamento no se debe administrar a niños o adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Gavreto

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Gavreto pueden afectar a la manera en que funcionan otros medicamentos, y algunos otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Gavreto.

Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Gavreto si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

Los siguientes medicamentos pueden aumentar la concentración de Gavreto en sangre:

- ciertos medicamentos utilizados para tratar el SIDA/VIH (p. ej., ritonavir, saquinavir, cobicistat)
- ciertos medicamentos utilizados para tratar infecciones. Estos incluyen medicamentos para tratar infecciones producidas por hongos (antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) y medicamentos para tratar determinados tipos de infección bacteriana (antibióticos como claritromicina, eritromicina)
- ciertos medicamentos para tratar la depresión (ej. fluvozamina, nefazodona)
- ciertos medicamentos usados para tratar tensión arterial alta y los ritmos cardiacos irregulares (ej. verapamilo, diltiazem)

Los siguientes medicamentos pueden reducir la efectividad de Gavreto:

- medicamentos utilizados para detener las convulsiones o crisis epilépticas (antiepilépticos como fenitoína o carbamazepina)
- medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis (p. ej., rifampicina, rifabutina)
- hierba de San Juan, un medicamento a base de hierbas utilizado para tratar la depresión

Gavreto puede afectar la manera en la que otras medicinas funcionan, incluyendo:

- ciclosporinas
- paclitaxel
- warfarina

Los medicamentos enumerados aquí pueden no ser los únicos que podrían interactuar con Gavreto.

Pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Toma de Gavreto con alimentos y bebidas

Debe evitar beber zumo de pomelo, comer pomelo y/o naranjas amargas durante el tratamiento con Gavreto.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Anticoncepción en mujeres:

Debe evitar quedarse embarazada mientras toma este medicamento. Si usted está en edad de tener hijos, debe usar anticonceptivos altamente efectivos (por ejemplo, anticonceptivos de doble barrera como condón y diafragma) mientras esté en tratamiento y por lo menos 2 semanas después de terminar el tratamiento.

Gavreto puede reducir la efectividad de los métodos anticonceptivos hormonales (por ejemplo, pastillas anticonceptivas); por lo tanto, los anticonceptivos hormonales pueden no ser considerados altamente efectivos. Si es inevitable el uso de anticonceptivos hormonales, debe ser usado en combinación con un condón.

Anticoncepción en hombres:

Varones con parejas femeninas con potencial de quedarse embarazada deben usar anticonceptivos efectivos, incluyendo métodos de barrera, durante el tratamiento y 1 semana después tras finalizar el tratamiento.

Hable con su médico sobre métodos anticonceptivos eficaces que pueden ser adecuados para usted y su pareja

Embarazo:

Este producto no está recomendado para su uso durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario. Evite quedarse embarazada mientras recibe tratamiento con este medicamento ya que puede dañar al feto. Su médico comentará con usted los posibles riesgos de tomar Gavreto durante el embarazo.

Su médico puede comprobar si está embarazada antes de que comience el tratamiento con este producto.

Lactancia:

Informe a su médico si está en período de lactancia o planea amamantar. Se desconoce si Gavreto pasa a la leche materna. No debe dar el pecho durante el tratamiento con este producto ni durante al menos 1 semana después de la última dosis. Hable con su médico acerca de la mejor forma de alimentar al bebé durante este período.

Fertilidad

Es posible que este medicamento pueda afectar de manera permanente su capacidad de tener hijos. Se recomienda que hable con su médico sobre conservar su esperma u óvulos antes de usar Gavreto.

Conducción y uso de máquinas

Puede que Gavreto afecte su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Gavreto puede causar sensación de fatiga. Si esto ocurre, usted no debería conducir u operar maquinaria pesada hasta que sus síntomas desaparezcan. Hable con su médico sobre si usted puede conducir o usar maquinaria.

Gavreto contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Gavreto

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de 400 mg (4 cápsulas) por vía oral una vez al día.

Si experimenta efectos secundarios, su médico puede cambiar su dosis, detenerla temporalmente, o detener permanentemente el tratamiento. No cambie su dosis ni deje de tomar Gavreto a menos que se lo indique su médico.

Gavreto es para uso por vía oral. Trague las cápsulas enteras con un vaso de agua, con el estómago vacío. No coma durante al menos 2 horas antes y al menos 1 hora después de tomar Gavreto.

Si vomita después de tomar Gavreto, no tome una dosis adicional. Tome su dosis habitual de Gavreto al día siguiente.

Si toma más Gavreto del que debe

Si ha tomado demasiadas cápsulas de forma accidental, hable con su médico de inmediato. Puede requerir atención médica.

Si olvidó tomar Gavreto

Si se olvida de una dosis de Gavreto, tómela tan pronto como lo recuerde el mismo día. Tome su dosis habitual de Gavreto el día siguiente.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos más graves

Algunos efectos secundarios pueden ser graves. Informe a su médico inmediatamente si experimenta los siguientes efectos secundarios (ver también sección 2):

- Nueva aparición o empeoramiento de signos de dificultad para respirar, falta de aire, tos con o sin mucosidad, o fiebre.
- Presión arterial elevada
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de sus ojos, dolor en el lateral derecho de la zona del estómago, orina oscura, picor en la piel, menor hambre de lo normal, náuseas o vómitos, sensación de cansancio, sangrados o moretones en la piel más frecuentemente de lo normal (posibles señales de problemas de hígado)
- Sangrado con síntomas como toser sangre

Otros efectos adversos:

Comuníquelo a su médico o farmacéutico si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10)

- Infección de los pulmones
- Infección de la vejiga
- Análisis de sangre que muestra disminución de los glóbulos rojos
- Análisis de sangre que muestra disminución de un tipo de glóbulos blancos (p. ej., neutrófilos, linfocitos, etc.)
- Niveles bajos de plaquetas
- Análisis de sangre que muestra aumento o disminución de la cantidad de minerales en sangre
- Alteración del gusto
- Cefalea
- Aumento de la tensión arterial
- Sangrados
- Inflamación pulmonar
- Tos
- Dificultad para respirar
- Estreñimiento
- Diarrea
- Sequedad que afecta a los ojos, los labios y la piel
- Dolor abdominal (en el vientre)
- Vómitos

- Piel y ojos amarillos
- Erupción cutánea
- Dolor muscular o de hueso
- Cansancio
- Hinchazón (por ejemplo, pies, tobillos, cara, ojos o articulaciones)
- Fiebre
- Análisis de sangre que muestra alteración de la cantidad de una sustancia producida por el hígado (albúmina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina, transaminasas, gamma-glutamilttransferasa)
- Análisis de sangre que muestran un aumento del nivel de una enzima importante para la función renal (creatinina)
- Análisis de sangre que muestran un aumento del nivel de una enzima importante para el funcionamiento muscular en sangre (creatina fosfoquinasa)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Hinchazón y llagas dolorosas en la boca
- Prolongación del intervalo QT en su ECG

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Tuberculosis

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Gavreto

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en la caja exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que el frasco está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Gavreto

- El principio activo es pralsetinib. Cada cápsula dura contiene 100 mg de pralsetinib.
- Los demás componentes son:
- La cápsula contiene: hipromelosa, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, bicarbonato de sodio, ácido cítrico, estearato de magnesio. (ver sección 2 “Gavreto contiene sodio”)
- La cubierta de la cápsula contiene: azul brillante FCF (E133), hipromelosa y dióxido de titanio (E171)
- La tinta de impresión contiene: goma laca, propilenglicol (E1520), hidróxido de potasio y dióxido de titanio (E171).

Aspecto de Gavreto y contenido del envase

Gavreto 100 mg cápsulas duras son cápsulas duras opacas de color azul claro, con “BLU-667” impreso en el cuerpo de la cápsula y “100 mg” en la tapa de la cápsula en tinta blanca.

Gavreto está disponible en frascos de plástico con tapas resistentes a niños que contienen 60, 90 o 120 cápsulas duras y una bolsa con desecante. Cada caja contiene un frasco.

Mantenga la bolsa de desecante en el frasco. El desecante es un material que absorbe la humedad en una bolsita pequeña para proteger las cápsulas de la humedad. No trague el desecante.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto.

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>