
Gavreto®

Pralsetinib

Septiembre de 2023

1. DESCRIPCIÓN

1.1 GRUPO TERAPÉUTICO/FARMACOLÓGICO DEL FÁRMACO

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, inhibidores de proteína-quinasas

Código ATC: L01EX23

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

No procede.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: pralsetinib

Excipientes:

Composición del pralsetinib en forma de dispersión secada por atomización: Hidroxipropilmetilcelulosa y metanol.

Composición de las cápsulas de pralsetinib: celulosa microcristalina (Avicel PH102), bicarbonato de sodio, ácido cítrico anhidro, estearato de magnesio (intragranular), almidón pregelatinizado y estearato de magnesio (extragranular).

Composición de la cubierta de la cápsula: Hipromelosa, dióxido de titanio, FD&C azul n.º 1 (azul brillante FCF) y tinta de impresión (tinta blanca TekPrint™ SW-0012).

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Gavreto está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM con fusión de *RET* (reordenado durante la transfección) localmente avanzado o metastásico.

Cáncer medular de tiroides (CMT) con mutación de RET

Gavreto está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 o más años de edad con CMT con mutación de *RET* localmente avanzado o metastásico que requieran tratamiento sistémico.

Cáncer de tiroides con fusión de RET

Gavreto está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 o más años de edad con cáncer de tiroides con fusión de *RET* localmente avanzado o metastásico que requieran tratamiento sistémico y que no hayan respondido al tratamiento con yodo radioactivo (si este resulta adecuado).

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Información general

Se requiere un método de análisis validado para seleccionar a los pacientes con fusión del gen *RET* (CPNM o cáncer de tiroides) o mutación del gen *RET* (CMT).

Posología

Las cápsulas duras de Gavreto deben tomarse con el estómago vacío. El paciente no debe comer desde por lo menos 2 horas antes y hasta por lo menos 1 hora después de la administración de Gavreto.

Las cápsulas duras de Gavreto deben tragarse enteras, con un vaso de agua, y no se deben abrir ni masticar.

Adultos

La dosis recomendada de Gavreto para los adultos es de 400 mg administrados por vía oral, una vez al día (1 v/d).

Pacientes pediátricos (de 12 o más años de edad)

CMT con mutación de RET y cáncer de tiroides con fusión de RET

La dosis recomendada de Gavreto para pacientes pediátricos de 12 o más años de edad es de 400 mg administrados por vía oral, 1 v/d.

Duración del tratamiento

Se recomienda tratar a los pacientes con Gavreto hasta la progresión del cáncer o la aparición de efectos secundarios que no se resuelvan con tratamiento.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Gavreto, el paciente podrá tomarla más tarde salvo que falten 12 horas o menos para la siguiente dosis prevista. Al día siguiente deberá reanudar el esquema posológico habitual de administración diaria de Gavreto.

Si el paciente vomitara después de tomar una dosis de Gavreto, deberá tomar la dosis siguiente a la hora prevista.

Modificación de la dosis

Reacciones adversas

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada permanente del tratamiento con Gavreto, según la evaluación de la seguridad del paciente o la tolerabilidad que haga el médico que haya prescrito el tratamiento.

En la Tabla 1 se ofrece orientación sobre la reducción de la dosis recomendada. En la Tabla 2 se proporcionan recomendaciones sobre la modificación de la dosis para el manejo de reacciones adversas específicas. El tratamiento con Gavreto deberá retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis de 100 mg 1 v/d.

Tabla 1: Reducción de la dosis recomendada de Gavreto en caso de reacciones adversas

Reducción de la dosis	Dosis recomendada
Primera	300 mg 1 v/d
Segunda	200 mg 1 v/d
Tercera	100 mg 1 v/d

Tabla 2: Modificación de la dosis recomendada en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Intensidad*	Modificaciones de la dosis
Neumonitis/Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)	Grado 1 o 2	Suspender el tratamiento con Gavreto hasta que se resuelva. Reanudar con una dosis reducida, tal como se muestra en la tabla 1. Retirar permanentemente Gavreto en caso de EPI/neumonitis recidivante.
	Grado 3 o 4	Retirar Gavreto.
Hipertensión	Grado 3	Suspender el tratamiento con Gavreto en caso de hipertensión de grado 3 que persista a pesar del tratamiento antihipertensor óptimo. Cuando la hipertensión esté controlada, reanudar el tratamiento con una dosis reducida, tal como se muestra en la tabla 1.
	Grado 4	Retirar Gavreto.
Elevación de las transaminasas hepáticas	Grado 3 o 4	Suspender el tratamiento con Gavreto y vigilar los valores de AST y ALT una vez por semana hasta que la reacción adversa se resuelva a un grado 1 o a los valores iniciales. Reanudar con una dosis reducida, tal como se muestra en la tabla 1. En caso de eventos recidivantes de grado ≥ 3 , retirar el tratamiento con Gavreto.
Eventos hemorrágicos	Grado 3 o 4	Suspender el tratamiento con Gavreto hasta que se resuelva el evento a un grado 1. Reanudar con una dosis reducida, tal como se muestra en la tabla 1. Retirar el tratamiento con Gavreto en caso de eventos hemorrágicos potencialmente mortales o eventos hemorrágicos graves recidivantes.
Otras reacciones adversas	Grado 3 o 4	Suspender el tratamiento con Gavreto hasta alcanzar un grado ≤ 2 . Reanudar con una dosis reducida, tal como se muestra en la tabla 1. Retirar permanentemente en caso de reacciones adversas de grado 4.

* Las reacciones adversas se clasifican según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. (NCI-CTCAE), versión 4.03.

Interacción con otros medicamentos

Modificación de la dosis en caso de uso con inhibidores de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) o con inhibidores de la glicoproteína P (P-gp)

Se debe evitar la administración concomitante de Gavreto con cualquiera de los siguientes fármacos:

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

Si no se puede evitar la administración concomitante con cualquiera de los inhibidores mencionados, se debe reducir la dosis de Gavreto tal como se recomienda en la Tabla 3. Tras haber suspendido el inhibidor coadministrado durante un periodo correspondiente a 3-5 semividas de eliminación del inhibidor, se podrá reanudar el tratamiento con Gavreto a la dosis que se estuviera administrando antes del tratamiento con el inhibidor.

Tabla 3: Modificaciones de la dosis recomendada de Gavreto en caso de administración junto con inhibidores de la CYP3A4 o la P-gp

Dosis actual de Gavreto	Dosis recomendada de Gavreto cuando se administra junto con:	
	Inhibidores de la P-gp e inhibidores potentes de la CYP3A4 combinados	• Inhibidores potentes de la CYP3A4 • Inhibidores moderados de la CYP3A4 • Inhibidores de la P-gp • Inhibidores de la P-gp e inhibidores de la CYP3A4 combinados
400 mg por vía oral 1 v/d	200 mg por vía oral 1 v/d	300 mg por vía oral 1 v/d
300 mg por vía oral 1 v/d	200 mg por vía oral 1 v/d	200 mg por vía oral 1 v/d
200 mg por vía oral 1 v/d	100 mg por vía oral 1 v/d	100 mg por vía oral 1 v/d

Modificación de la dosis en caso de uso con inductores de la CYP3A4

Se debe evitar la administración de Gavreto junto con cualquiera de los siguientes fármacos:

- inductores potentes de la CYP3A4,

Gavreto (RO7499790)
CDS 6.0

- inductores moderados de la CYP3A4.

Si no se puede evitar la administración junto con cualquiera de los inductores anteriores, se debe aumentar la dosis de Gavreto tal como se recomienda en la tabla 4, comenzando el día 7 de la administración de Gavreto junto con el inductor. Una vez transcurridos al menos 14 días desde la retirada del inductor, se puede reanudar la administración de la dosis de Gavreto que se estuviera utilizando antes de usar el inductor.

Tabla 4: Modificación de la dosis recomendada de GAVRETO en caso de administración junto con inductores de la CYP3A

Dosis actual de Gavreto	Dosis recomendada de Gavreto cuando se administra junto con:	
	Inductores potentes de la CYP3A4	Inductores moderados de la CYP3A4
400 mg por vía oral 1 v/d	800 mg por vía oral 1 v/d	600 mg vía oral 1 v/d
300 mg por vía oral 1 v/d	600 mg vía oral 1 v/d	500 mg por vía oral 1 v/d
200 mg por vía oral 1 v/d	400 mg por vía oral 1 v/d	300 mg por vía oral 1 v/d

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

CPNM

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Gavreto en pacientes pediátricos (<18 años).

Cáncer medular de tiroides (CMT) con mutación de RET y cáncer de tiroides con fusión de RET

No es necesario ajustar la dosis de Gavreto en pacientes de 12 o más años de edad (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Gavreto en pacientes pediátricos menores de 12 años.

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Gavreto en pacientes ≥65 años (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Gavreto en pacientes con insuficiencia renal grave (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). Dado que la eliminación del pralsetinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de normalidad [LSN] y AST > LSN o bilirrubina total >1 a 1,5 veces el LSN y cualquier valor de AST), moderada (bilirrubina total >1,5 a 3,0 veces el LSN y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total >3,0 veces el LSN y cualquier valor de AST). (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.3 CONTRAINDICACIONES

Gavreto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pralsetinib o a cualquiera de sus excipientes.

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Neumonitis/Enfermedad pulmonar intersticial

En ensayos clínicos con Gavreto se han notificado casos de neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave, potencialmente mortal y mortal. Se debe vigilar a los pacientes para detectar la nueva aparición o el empeoramiento de signos y síntomas pulmonares agudos indicativos de neumonitis/EPI (por ejemplo, disnea, tos y fiebre). Dependiendo de la gravedad de la neumonitis/EPI confirmada, se debe suspender la administración, reducir la dosis o retirar permanentemente el tratamiento con Gavreto (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Hipertensión

Se han notificado casos de hipertensión en ensayos clínicos con Gavreto. No se debe iniciar el tratamiento con Gavreto en pacientes con hipertensión no controlada. Es necesario optimizar la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento con Gavreto. Se debe vigilar la tensión arterial al cabo de 1 semana, y posteriormente al menos una vez al mes y cuando esté clínicamente indicado. Se debe iniciar o ajustar el tratamiento antihipertensor según proceda. En caso de hipertensión grave y persistente, se debe suspender la administración, reducir la dosis o retirar permanentemente el tratamiento con Gavreto (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Elevación de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos con Gavreto, se han notificado casos de alteraciones graves en las pruebas de la función hepática, como elevación de la AST y de la ALT. Se deben vigilar los valores de AST y de ALT antes de iniciar el tratamiento con Gavreto, cada 2 semanas durante los 3 primeros meses, y posteriormente una vez al mes y cuando esté clínicamente indicado. Véanse en el apartado 2.2 las modificaciones de la dosis en función de la gravedad de las alteraciones observadas en las pruebas de la función hepática.

Eventos hemorrágicos

Con Gavreto se pueden producir eventos hemorrágicos graves, incluso mortales. En los pacientes con hemorragias potencialmente mortales o hemorragias graves recidivantes se debe retirar permanentemente el tratamiento con Gavreto (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Toxicidad embriofetal

Según los resultados de estudios realizados en animales, y teniendo en cuenta su mecanismo de acción, Gavreto puede causar daño al feto si se administra a mujeres embarazadas (v. 2.5 *Uso en poblaciones especiales*). No hay datos disponibles sobre el uso de Gavreto en mujeres embarazadas. La administración oral de pralsetinib a ratas gestantes durante el periodo de organogénesis se asoció a malformaciones y embriofetalidad con exposiciones maternas inferiores a la exposición humana alcanzada con la dosis clínica recomendada de 400 mg 1 v/d. Cuando se administró el pralsetinib a ratas macho y se aparearon con ratas hembra no tratadas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la fertilidad ni en la supervivencia intrauterina con exposiciones similares a la exposición humana con la dosis clínica recomendada de 400 mg 1 v/d (véanse los apartados 2.5 *Uso en poblaciones especiales*, 3.3.3 *Trastornos de la fertilidad* y 3.3.4 *Toxicidad embriofetal*).

Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con Gavreto y hasta 2 semanas después de la administración de la última dosis. Gavreto puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces.

Los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces, incluido un método de barrera, durante el tratamiento con Gavreto y durante al menos 1 semana después de tomar la última dosis.

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No procede.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha realizado ningún estudio acerca de los efectos de Gavreto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes pueden presentar fatiga durante el tratamiento con Gavreto, por lo que deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas (v. 2.6 *Reacciones adversas*).

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre los efectos del pralsetinib en la fertilidad (v. 3.3.3 *Trastornos de la fertilidad*).

Pruebas de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con Gavreto se debe comprobar si las mujeres con capacidad de procrear están embarazadas o no.

Anticoncepción

Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con Gavreto y hasta 2 semanas después de la administración de la última dosis. Gavreto puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces.

Los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces, incluido un método de barrera, durante el tratamiento con Gavreto y durante al menos 1 semana después de tomar la última dosis.

2.5.2 Embarazo

Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras sigan tratamiento con Gavreto (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). Se debe advertir a los pacientes que reciban Gavreto del posible riesgo para el feto. Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.

Parto

No se ha determinado si es seguro usar Gavreto durante el parto.

2.5.3 Lactancia

Se desconoce si Gavreto se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar el efecto de Gavreto sobre la producción de leche o su presencia en la leche materna. Se desconoce si existe posibilidad de daño para el lactante amamantado, por lo que se debe advertir a las madres que dejen de amamantar durante el tratamiento con Gavreto y hasta 1 semana después de la administración de la última dosis.

2.5.4 Uso en pediatría

CPNM

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

Cáncer medular de tiroides (CMT) con mutación de RET y cáncer de tiroides con fusión de RET

El uso de Gavreto en pacientes pediátricos de 12 o más años de edad está respaldado por la extrapolación a la población pediátrica de datos probatorios obtenidos en ensayos

Gavreto (RO7499790)
CDS 6.0

clínicos en adultos, sobre la base de datos de farmacocinética poblacional que demuestran que la exposición al fármaco es similar en los pacientes adultos y los pediátricos (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

No se han determinado la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años.

En estudios preclínicos de toxicología tras dosis múltiples se observó displasia fisaria en primates no humanos y un aumento del grosor fisario y de la degeneración de los incisivos en ratas con exposiciones (ABC_{0-24}) similares a las exposiciones clínicas alcanzadas con la dosis de 400 mg 1 v/d (1 v/d). Consúltese el apartado 3.3.3 para obtener más información.

Se deben vigilar las placas de crecimiento en pacientes adolescentes con placas de crecimiento abiertas. Se considerará la interrupción temporal o la retirada definitiva del tratamiento en función de la gravedad de las alteraciones de las placas de crecimiento y de la evaluación individual de la relación entre beneficios y riesgos.

2.5.5 Uso en geriatría

Véase 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.5.6 Insuficiencia renal

Véase 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.5.7 Insuficiencia hepática

Véase 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Gavreto se evaluó en 540 pacientes tratados con 400 mg 1 v/d en un estudio sin enmascaramiento con un solo grupo («ARROW»). Se incluyó en el estudio a pacientes con CPNM con fusión de *RET*, CMT con mutación de *RET* y otros tumores sólidos con alteración de *RET* avanzados. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 400 mg 1 v/d hasta la aparición de intolerancia al tratamiento, hasta la progresión del cáncer o hasta que el investigador determinara que el paciente ya no se estaba beneficiando del tratamiento.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (Tabla 5) se enumeran según la categoría del MedDRA (versión 19.1) de órgano, aparato o sistema afectado (SOC). La categoría de frecuencia correspondiente a cada una de las reacciones adversas a la medicación se asigna según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5: Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Gavreto (400 mg 1 v/d) en el estudio ARROW (población de análisis de la seguridad)

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado Reacción adversa	Categoría de frecuencia (Todos los grados)	Gavreto N = 540	
		Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia ¹	Muy frecuente	53,0	22,4
Neutropenia ²	Muy frecuente	46,7	21,1
Leucopenia ³	Muy frecuente	37,0	8,9
Linfopenia ⁴	Muy frecuente	26,9	17,4
Trombocitopenia ⁵	Muy frecuente	19,6	4,8
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	Muy frecuente	43,9	0,6
Diarrea	Muy frecuente	33,1	3,1
Náuseas	Muy frecuente	19,6	0,2
Dolor abdominal ⁶	Muy frecuente	17,8	1,5
Sequedad de boca	Muy frecuente	16,5	0
Vómitos	Muy frecuente	14,8	1,1
Estomatitis ⁷	Frecuente	6,9	1,3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ⁸	Muy frecuente	42,2	4,1°
Edema ⁹	Muy frecuente	31,5	0,2
Pirexia	Muy frecuente	27,8	1,5
Trastornos hepatobiliares			
Aspartato-transaminasa elevada	Muy frecuente	49,1	6,9
Alanina-transaminasa elevada	Muy frecuente	37,0	4,8
Infecciones e infestaciones			
Neumonía ¹⁰	Muy frecuente	22,4	13,1 [#]
Infección urinaria	Muy frecuente	14,8	4,4°

Tabla 5: Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Gavreto (400 mg 1 v/d) en el estudio ARROW (población de análisis de la seguridad)

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado Reacción adversa	Categoría de frecuencia (Todos los grados)	Gavreto N = 540	
		Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético ¹¹	Muy frecuente	44,4	2,6
Creatina-cinasa en sangre elevada	Muy frecuente	16,7	7,6
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea ¹²	Muy frecuente	18,0	0,6
Alteración del gusto ¹³	Muy frecuente	16,7	0
Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	Muy frecuente	25,4	0,6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ¹⁴	Muy frecuente	28,1	0,6
Disnea	Muy frecuente	20,4	2,0 [†]
Neumonitis ¹⁵	Muy frecuente	12,2	3,3 [°]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ¹⁶	Muy frecuente	19,1	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión ¹⁷	Muy frecuente	35,0	17,6
Hemorragia ¹⁸	Muy frecuente	20,6	3,9 [°]
¹ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: anemia, cifra de eritrocitos reducida, anemia aplásica, hematocrito disminuido, hemoglobina disminuida.			
² Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: neutropenia, cifra de neutrófilos disminuida.			
³ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: leucopenia, cifra de leucocitos disminuida.			
⁴ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: linfopenia, cifra de linfocitos disminuida.			
⁵ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: trombocitopenia, cifra de plaquetas disminuida.			
⁶ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen.			
⁷ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: estomatitis, úlcera aftosa.			
⁸ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: fatiga, astenia.			
⁹ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: edema, hinchazón de cara, hinchazón periférica, edema generalizado, edema periférico, edema facial, edema periorbitario, edema palpebral, hinchazón, edema localizado.			
¹⁰ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: neumonía, neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> , neumonía por citomegalovirus, neumonía atípica, infección pulmonar.			

Tabla 5: Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Gavreto (400 mg 1 v/d) en el estudio ARROW (población de análisis de la seguridad)

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado Reacción adversa	Categoría de frecuencia (Todos los grados)	Gavreto N = 540	
		Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
neumonía bacteriana, neumonía por <i>Haemophilus</i> , neumonía gripal, neumonía estreptocócica, neumonía por <i>Moraxella</i> , neumonía estafilocócica, neumonía vírica, neumonía por <i>Escherichia</i> , neumonía por <i>Pseudomonas</i> .			
11 Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo, dolor espinal, rigidez musculoesquelética.			
12 Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: cefalea, cefalea de tensión.			
13 Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: disgeusia, ageusia.			
14 Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: tos, tos productiva.			
15 Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial.			
16 Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: erupción, erupción maculopapulosa, dermatitis acneiforme, eritema, erupción generalizada, erupción papulosa, erupción pustulosa, erupción maculosa, erupción eritematosa.			
17 Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: hipertensión, presión arterial elevada.			
18 Incluye los términos preferentes que se identificaron usando el término de consulta normalizada (SMQ) en el MedDRA (versión 19.1) de «Términos sobre hemorragia (excl. términos de laboratorio» (búsqueda específica), con la exclusión de términos relacionados con la administración invasiva de fármacos, términos relacionados con rotura, coagulopatía intravascular diseminada, términos relacionados con hemorragias traumáticas y términos hemorrágicos relacionados con el embarazo, el nacimiento o el periodo neonatal.			
° Además, se notificó 1 (0,2 %) evento de grado 5.			
# Además, se notificaron 12 (2,2 %) eventos de grado 5.			
† Además, se notificaron 2 (0,4 %) eventos de grado 5.			

Alteraciones analíticas

En la siguiente tabla se muestran las variaciones respecto al inicio ocurridas durante el tratamiento en las alteraciones analíticas registradas en pacientes tratados con Gavreto en el estudio ARROW.

Gavreto (RO7499790)
CDS 6.0

Tabla 6 Variaciones ocurridas durante el tratamiento con Gavreto en las alteraciones analíticas que empeoraron con respecto al inicio en ≥ 20 % de los pacientes tratados con Gavreto en dosis de 400 mg 1 v/d en el estudio ARROW (población de análisis de la seguridad)

Alteración analítica	Gavreto 400 mg 1 v/d N = 540	
	Empeoramiento a un grado 1-4 (%)	Empeoramiento a un grado 3-4 (%)
Hematología		
Cifra de leucocitos disminuida	76,3	12,6
Hemoglobina disminuida	75,9	18,0
Cifra de linfocitos disminuida	72,2	32,8
Cifra de neutrófilos disminuida	66,3	20,2
Cifra de plaquetas disminuida	32,6	4,6
Bioquímica		
Aspartato-transaminasa (AST) elevada	79,8	7,0
Alanina-transaminasa (ALT) elevada	59,4	5,7
Creatinina elevada	44,1	1,3
Fosfatasa alcalina elevada	37,0	2,4
Bilirrubina elevada	22,6	2,4
Calcio corregido disminuido	56,9	5,0
Albúmina disminuida	49,6	1,7
Fosfato disminuido	44,3	13,3
Sodio disminuido	39,4	7,2

Las alteraciones analíticas de trascendencia clínica registradas en < 20 % de los pacientes que recibieron Gavreto incluyeron el fosfato elevado (17, 4 %).

2.6.2 Experiencia poscomercialización

No procede.

2.7 SOBREDOSIS

No hay experiencia de casos de sobredosis en ensayos clínicos con Gavreto en seres humanos. En caso de sobredosis, se debe hacer un seguimiento riguroso del paciente y administrar tratamiento de apoyo. No existe ningún antídoto específico en caso de sobredosis de Gavreto.

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los datos obtenidos *in vitro* indican que el pralsetinib es metabolizado principalmente por la CYP3A4 y transportado por la P-gp. En consecuencia, los inductores e inhibidores de la CYP3A4 y la P-gp pueden alterar las concentraciones plasmáticas de pralsetinib.

Efectos de otros fármacos sobre el pralsetinib

Inhibidores de la CYP3A4 o la P-gp

Inhibidores potentes de la CYP3A4: Se prevé que la administración concomitante de dosis múltiples de voriconazol incremente el ABC del pralsetinib en un 122 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 20 %.

Inhibidores moderados de la CYP3A4: Se prevé que la administración concomitante de dosis múltiples de fluconazol aumente el ABC del pralsetinib en un 71 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 15 %.

Inhibidores de la P-gp: La administración de ciclosporina (dosis única de 600 mg) junto con una dosis única de 200 mg de pralsetinib a sujetos sanos aumentó el $ABC_{0-\infty}$ del pralsetinib en un 81 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 48 %, en comparación con una dosis de 200 mg de pralsetinib administrado solo.

Inhibidores de la P-gp e inhibidores moderados de la CYP3A4 combinados: Se prevé que la administración concomitante de dosis múltiples de diltiazem o verapamilo aumente el ABC del pralsetinib en un 84-108 y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 60-68 %.

Inhibidores de la P-gp e inhibidores potentes de la CYP3A4 combinados: La administración concomitante de itraconazol (200 mg 2 v/d en el día 1, seguido de 200 mg 1 v/d durante 13 días) con una dosis única de 200 mg de pralsetinib en el día 4 a sujetos sanos aumentó el $ABC_{0-\infty}$ del pralsetinib en un 251 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 84 %, en comparación con una dosis de 200 mg de pralsetinib administrado solo.

La administración de pralsetinib junto con alguno de los inhibidores mencionados puede aumentar las concentraciones plasmáticas de pralsetinib, lo que puede incrementar el riesgo de reacciones adversas. Se debe evitar la administración de Gavreto junto con cualquiera de los inhibidores anteriores. Si no se puede evitar la administración concomitante, se debe reducir la dosis de Gavreto (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Inductores de la CYP3A4

Inductores potentes de la CYP3A4: La administración concomitante de rifampicina (600 mg 1 v/d durante 16 días) con una dosis única de 400 mg de pralsetinib en el día 9

Gavreto (RO7499790)
CDS 6.0

a sujetos sanos redujo el $ABC_{0-\infty}$ en un 68 % y la $C_{m\acute{a}x}$ de pralsetinib en un 30 %, en comparación con una dosis de 400 mg de pralsetinib administrado solo.

Inductores moderados de la CYP3A4: Se prevé que la administración concomitante de dosis múltiples de efavirenz o fenobarbital reduzcan el ABC del pralsetinib en un 32-45 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 14-18 %.

La administración concomitante de pralsetinib con un inductor potente o moderado de la CYP3A4 puede elevar las concentraciones plasmáticas de pralsetinib y reducir la eficacia del pralsetinib. Se debe evitar la administración concomitante de Gavreto con inductores potentes o moderados de la CYP3A4. Si no se puede evitar la administración concomitante, se debe aumentar la dosis de Gavreto (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 Mecanismo de acción

El pralsetinib es un inhibidor de tirosina-quinasas activadas por fusiones y mutaciones oncógenas de *RET*, incluidas mutaciones V804 de selectividad asociadas a la resistencia a otros tratamientos. *In vitro*, el pralsetinib inhibió varias formas de *RET* con fusiones y mutaciones oncógenas (CCDC6 *RET*, *RET* V804L, *RET* V804M y *RET* M918T) con concentraciones inhibitoras del 50 % a concentraciones de trascendencia clínica. En un amplio conjunto de ensayos con enzimas purificadas, se demostró la selectividad del pralsetinib por *RET*, que fue 81 veces mayor que su selectividad por VEGFR2.

Las proteínas de fusión de *RET* y las mutaciones puntuales activadoras pueden inducir la capacidad oncógena a través de la hiperactivación de etapas posteriores de la transducción de señales, dando lugar a una proliferación celular descontrolada. El pralsetinib mostró actividad antitumoral en cultivos celulares y en modelos animales de implantación tumoral que representaban diversos tipos de tumores portadores de fusiones o mutaciones oncógenas de *RET* (KIF5B-*RET*, CCDC6-*RET*, *RET* M918T, *RET* C634W, así como los mutantes V804L y V804M asociados a la resistencia al cabozantinib y al vandetanib).

Electrofisiología cardíaca

La posibilidad de prolongación del intervalo QT por el pralsetinib se evaluó en 34 pacientes con tumores sólidos con fusión de *RET* que recibieron dosis de 400 mg 1 v/d. En este estudio no se detectó ningún aumento promedio del QTc que tuviera

trascendencia clínica (es decir, >20 ms). Tampoco se observó ningún efecto sobre la frecuencia cardíaca o la conducción cardíaca (intervalos PR, QRS y RR).

3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia

La eficacia de Gavreto se demostró en un ensayo clínico multicéntrico, sin enmascaramiento, realizado en adultos (ARROW). Se incluyó en el estudio a pacientes con CPNM con fusión de *RET*, cáncer de tiroides y otros tumores sólidos con alteración de *RET* avanzados. La identificación de una alteración del gen *RET* se determinó en laboratorios locales usando métodos de secuenciación de nueva generación (NGS), hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y otras pruebas.

Se determinó la eficacia basándose en la tasa de respuesta global (TRG) según la versión 1.1 de los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) y la duración de la respuesta (DR), conforme a una evaluación independiente central con enmascaramiento (EICCCE). Otros criterios de valoración de la eficacia fueron la tasa de control del cáncer (TCdC) y la tasa de beneficio clínico (TBC), también determinadas mediante una EICCCE.

CPNM con fusión de *RET* metastásico

CPNM con fusión de RET metastásico tratado previamente con quimioterapia con derivados del platino

La evaluación de la eficacia se basó en un total de 130 pacientes con CPNM con fusión de *RET* que tenían un cáncer mensurable al inicio del estudio y suficientes indicios de una alteración de *RET*, habían recibido anteriormente quimioterapia con derivados del platino y fueron tratados con Gavreto en una dosis inicial de 400 mg 1 v/d.

La mediana de la edad fue de 59,0 años (intervalo: 26-85 años); el 50,8 % eran mujeres, el 40,0 % eran blancos, el 50,0 % eran asiáticos y el 4,6 % eran hispanos o latinos. El estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fue de 0-1 (95,4 %) o 2 (3,8 %), el 99,2 % de los pacientes tenían un cáncer metastásico y el 40,08 % habían tenido o tenían metástasis en el SNC. Los pacientes habían recibido una mediana de 2,0 tratamientos sistémicos previos (intervalo: 1-6); el 41,5 % habían recibido previamente tratamiento contra PD-1/PD-L1 y el 26,9 % habían recibido anteriormente inhibidores cinásicos. En total, el 48,5 % de los pacientes habían recibido radioterapia con anterioridad. Todos los pacientes tenían una fusión de *RET* determinada mediante análisis locales. Los compañeros de fusión de *RET* más frecuentes fueron KIF5B (70,0 %) y CCDC6 (19,2 %).

En la Tabla 7 se resumen los resultados relativos a la eficacia en pacientes con CPNM con fusión de *RET* que habían recibido anteriormente quimioterapia con derivados del platino.

Tabla 7 Resultados relativos a la eficacia obtenidos en el estudio ARROW (CPNM con fusión de RET metastásico) (PCM)

Parámetro de valoración de la eficacia	Tratamiento previo con quimioterapia con derivados del platino (N = 130)	Tratamiento sistémico previo (N = 153)	Sin tratamiento previo (N = 107)
Tasa de respuesta global (TRG)^a, % (IC95%)	63,1 (54,2, 71,4)	64,7 (56,6, 72,3)	77,6 (68,5, 85,1)
Respuesta completa, %	6,2	5,2	6,5
Respuesta parcial, %	56,9	59,5	71,0
Duración de la respuesta (DR)	(N = 82)	(N = 99)	(N = 83)
Mediana, meses (IC95%)	38,8 (14,8, 40,4)	23,4 (15,1, 40,4)	13,4 (9,4, 23,1)
Pacientes con DR ≥6 meses ^b , %	80,5	82,8	74,7

PCM: Población de pacientes con cáncer mensurable.

n. e.: no estimable.

^a La TRG confirmada se evaluó mediante una EICCE.

^b Se calculó usando la proporción de pacientes con respuesta con una duración de la respuesta observada de ≥6 meses.

En los 54 pacientes que habían recibido tratamiento contra PD-1 o PD-L1, ya fuera secuencial o concomitantemente con quimioterapia con derivados del platino, según un análisis exploratorio por subgrupos la TRG fue del 59,3 % (IC95%: 45,0, 72,4) y la mediana de la DR (N = 32) fue de 22,3 meses (IC95 %: 8,0, n. c.).

En todos los pacientes tratados anteriormente con derivados del platino, las tasas de respuesta a Gavreto determinadas mediante una EICCE por compañero de fusión de *RET* fueron:

- TRG del 63,7 % (IC95%: 53,0, 73,6) en 91 pacientes con un compañero de fusión KIF5B;
- TRG del 68 % (IC95%: 46,5, 85,1) en 25 pacientes con un compañero de fusión CCDC6.

La TRG en el SNC según los criterios RECIST determinada mediante una EICCE fue de 7 de 10 pacientes con metástasis encefálicas al inicio del estudio evaluables en cuanto a la respuesta, incluidos 2 pacientes con una respuesta completa en el SNC. Ninguno de los pacientes sin antecedentes de afectación del SNC y que fueron tratados con una dosis inicial de 400 mg 1 v/d presentó metástasis en el SNC de nueva aparición durante el estudio.

CPNM con fusión de RET sin tratamiento previo

La eficacia se evaluó en 107 pacientes con CPNM con fusión de *RET* sin tratamiento previo que no eran aptos para recibir quimioterapia con derivados del platino, presentaban un cáncer mensurable y fueron incluidos en el estudio ARROW.

La mediana de la edad fue de 62,0 años (intervalo: 30-87 años); el 53,3 % eran mujeres, el 48,6 % eran blancos, el 44,9 % eran asiáticos y el 2,8 % eran hispanos o latinos. El estado funcional según la escala del ECOG fue de 0-1 en el 99,1 % de los pacientes, el 98,1 % de los pacientes tenían un cáncer metastásico y el 28,0 % habían tenido o tenían metástasis en el SNC. Los compañeros de fusión de *RET* más frecuentes fueron KIF5B (71,0 %) y CCDC6 (17,8 %). Todos los pacientes tenían una fusión de *RET* determinada mediante análisis locales.

Los resultados relativos a la eficacia en el CPNM con fusión de *RET* sin tratamiento previo se resumen en la Tabla 7.

En los pacientes que no habían recibido tratamiento con anterioridad, las tasas de respuesta a Gavreto determinadas mediante una EICCE por compañero de fusión de *RET* fueron:

- TRG del 78,9 % (IC95 %: 68,1, 87,5) en 76 pacientes con un compañero de fusión KIF5B;
- TRG del 84,2 % (IC95 %: 60,4, 96,6) en 19 pacientes con un compañero de fusión CCDC6.

Cáncer medular de tiroides con mutación de *RET*

La eficacia de Gavreto se demostró en pacientes con CMT con mutación de *RET* en un ensayo clínico multicéntrico, sin enmascaramiento, con varias cohortes (ARROW).

CMT con mutación de RET tratado previamente con cabozantinib, vandetanib o ambos

La eficacia se evaluó en 55 pacientes con CMT con mutación de *RET* avanzado tratados previamente con cabozantinib, vandetanib o ambos.

La mediana de la edad fue de 59 años (intervalo: 25-83 años); el 69 % eran varones, el 78 % eran blancos, el 6 % eran asiáticos y el 6 % eran hispanos o latinos. El estado funcional según la escala del ECOG fue de 0-1 (94 %) o 2 (6 %), todos los pacientes (100 %) tenían un cáncer metastásico y el 7,3 % tenían antecedentes de metástasis en el SNC. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 tratamientos previos (intervalo: 1-6). El estado respecto a la mutación de *RET* se detectó en el 73 % mediante

NGS (55 % en muestras tumorales, 18 % en plasma), en el 26 % mediante secuenciación por PCR y en el 2 % mediante otras pruebas. En la Tabla 8 se describen las principales mutaciones en pacientes con CMT con mutación de *RET* tratados previamente con cabozantinib, vandetanib o ambos.

Tabla 8: Mutaciones principales en el CMT con mutación de *RET* en el estudio ARROW

Tipo de mutación de RET	Tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib (n = 55)	Sin tratamiento previo (n = 21)	Total (n = 84)
M918T	37	8	52
Dominio rico en cisteína ¹	12	10	23
V804M o V804L ²	2	1	3
Otras ³	4	2	6

¹ Dominio rico en cisteína (incluidos los siguientes residuos de cisteína: 609, 611, 618, 620, 630 y 634)

² Todos los pacientes tenían también una mutación M918T.

³ Otras fueron: D898_E901del (1), L790F (1), A883F (2), K666E (1) y R844W (1)

Los resultados relativos a la eficacia se resumen en la Tabla 8. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera respuesta fue de 3,7 meses (intervalo: 1,8-12,9 meses).

Tabla 9: Resultados relativos a la eficacia en el CMT con mutación de *RET* y el cáncer de tiroides con fusión de *RET* (estudio ARROW) (PCM)

	CMT con mutación de <i>RET</i>		Cáncer de tiroides con fusión de <i>RET</i>
	Tratamiento previo con cabozantinib y/o vandetanib	Sin tratamiento previo	
Parámetros de valoración de la eficacia	Gavreto (N = 55)	Gavreto (N = 21)	Gavreto N = 9
Tasa de respuesta global (TRG)^a, % (IC95%)	60,0 (45,9, 73,0)	71,4 (47,8, 88,7)	88,9 (51,8, 99,7)
Respuesta completa, %	1,8	4,8	0
Respuesta parcial, %	58,2	66,7	88,9
Duración de la respuesta (DR)	(N = 33)	(N = 15)	N = 8
Mediana en meses (IC95%)	n. e. (15,1, n. e.)	n. e. (n. e., n. e.)	n. e. (n. e., n. e.)
Pacientes con DR ≥6 meses ^b , %	78,8	80,0	100

PCM: Población de pacientes con cáncer mensurable.

n. e.: no estimable.

^a La tasa de respuesta global confirmada se evaluó mediante una EICCE.

^b Se calculó usando la proporción de pacientes con respuesta con una duración de la respuesta observada de ≥6 meses.

CMT con mutación de *RET* sin tratamiento previo

La eficacia se evaluó en 21 pacientes con CMT con mutación de *RET* avanzado sin tratamiento previo que no eran aptos para recibir tratamientos sistémicos de referencia.

La mediana de la edad fue de 64 años (intervalo: 19-81 años); el 76 % eran varones, el 76 % eran blancos, el 19 % eran asiáticos y el 5 % eran hispanos o latinos. El estado funcional según la escala del ECOG fue de 0-1 (100 %), todos los pacientes (100 %) tenían un cáncer metastásico y el 19 % tenían antecedentes de metástasis en el SNC. El estado respecto a la mutación de *RET* se detectó en el 86 % mediante NGS (43 % en muestras tumorales, 38 % en plasma, 1 % en sangre) y en el 14 % mediante secuenciación por PCR. Las mutaciones principales en el CMT con mutación de *RET* sin tratamiento previo se describen en la Tabla 8.

Los resultados relativos a la eficacia en el CMT con mutación de *RET* sin tratamiento previo se resumen en la Tabla 9. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera respuesta fue de 5,6 meses (intervalo: 1,8-11,1 meses).

Cáncer de tiroides con fusión de RET

La eficacia de Gavreto se demostró en pacientes con cáncer de tiroides con fusión de *RET* avanzado en un ensayo clínico multicéntrico, sin enmascaramiento, con varias cohortes (ARROW, NCT03037385). Se requería que todos los pacientes con cáncer de tiroides con fusión de *RET* hubieran presentado progresión del cáncer tras recibir tratamiento de referencia, tuvieran un cáncer mensurable según la versión 1.1 de los criterios RECIST y tuvieran una fusión de *RET* detectada mediante pruebas locales (89 % de las muestras tumorales mediante NGS y 11 % mediante FISH).

La mediana de la edad fue de 61 años (intervalo: 46-74 años); el 67 % eran varones, el 78 % eran blancos, el 22 % eran asiáticos y el 11 % eran hispanos o latinos. El estado funcional según la escala del ECOG fue de 0-1 (100 %), todos los pacientes (100 %) tenían un cáncer metastásico y el 56 % tenían antecedentes de metástasis en el SNC. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 tratamientos previos (intervalo: 1-8). Entre los tratamientos sistémicos previos se encontraban el yodo radioactivo (100 %) y el sorafenib, el lenvatinib o ambos (56 %).

Los resultados relativos a la eficacia se resumen en la Tabla 9. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera respuesta fue de 1,87 meses (intervalo: 1,8-5,5 meses).

3.1.3 Inmunogenicidad

No procede.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Tras administrar el pralsetinib 1 v/d, se alcanzó el estado de equilibrio al cabo de 3-5 días. Tras la administración de una dosis única o de múltiples dosis de pralsetinib 1 v/d, se observó un aumento de la exposición sistémica dependiente de la dosis en el intervalo de dosis de 60-600 mg; sin embargo, este aumento no fue proporcional a la dosis. Con la administración de 400 mg 1 v/d, la media del cociente de acumulación en estado de equilibrio (coeficiente de variación [CV%]) en términos de ABC fue de 2,46 (1,83 %). Las medias geométricas (coeficiente de variación (%), CV%) en estado de equilibrio de la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) y del área bajo la curva de concentración en función del tiempo ($ABC_{0-24\text{h}}$) del pralsetinib observadas con la dosis de 400 mg fueron de 2470 (55,1 %) ng/ml y 36 700 (66,3 %) h•ng/ml, respectivamente.

3.2.1 Absorción

Tras administrar dosis orales únicas de pralsetinib de 60-600 mg, la mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima ($T_{\text{máx}}$) fue de 2-4 horas después de administrar la dosis.

Efecto de los alimentos

Los alimentos tuvieron un efecto tanto en la velocidad como en el grado de absorción. La $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{0-\infty}$ aumentaron en un 104 % y 122 %, respectivamente, en sujetos sanos a los que se administró el pralsetinib después de tomar una comida rica en grasas normalizada (~800-1000 calorías y ~50-60 % de calorías procedentes de las grasas), en comparación con la $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{0-\infty}$ tras la administración en ayunas desde la noche anterior.

Los alimentos retrasaron la absorción del pralsetinib de forma estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) y aumentaron la mediana del $t_{m\acute{a}x}$ (4 horas en ayunas frente a 8,5 horas tras la administración posprandial).

Se recomienda administrar Gavreto con el estómago vacío.

3.2.2 Distribución

El pralsetinib se une en un 97,1 % a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro*; esta unión no depende de la concentración. El cociente sangre/plasma es de 0,6-0,7. Tras administrar una dosis oral única de 400 mg de pralsetinib, la media geométrica (CV%) del volumen aparente de distribución (V_d/F) del pralsetinib fue de 303 l (68 %), lo que indica una amplia distribución desde el plasma hacia los tejidos.

3.2.3 Metabolismo

En estudios *in vitro* se demostró que en el metabolismo oxidativo del pralsetinib interviene principalmente la CYP3A4, con escasa contribución de la CYP2D6 y la CYP1A2; la glucuronidación está catalizada principalmente por la UGT1A4. Después de administrar una dosis oral única de aproximadamente 310 mg de pralsetinib radiomarcado a sujetos sanos, se detectaron metabolitos del pralsetinib producidos por oxidación (M531, M453, M549b) y glucuronidación (M709) en ≤ 5 %.

3.2.4 Eliminación

La media ($\pm$ desviación estándar) de la semivida del pralsetinib en el plasma fue de 15,7 horas (9,8) tras administrar dosis únicas y de 20 (11,7) horas después de administrar dosis múltiples de pralsetinib.

Tras la administración oral de pralsetinib en dosis de 400 mg 1 v/d, la media geométrica en estado de equilibrio del aclaramiento aparente (CL/F) tras la administración oral fue de 10,9 l/h (66 %).

Después de administrar una dosis oral única de ~310 mg en forma de 3 cápsulas de 100 mg más una cápsula con ~10 mg (~100 μ Ci) de [14 C]pralsetinib a sujetos sanos, el 73 % de la dosis radioactiva se recuperó en las heces y el 6 % se recuperó en la orina.

El pralsetinib inalterado representó aproximadamente el 66 % y el 4,8 % de la dosis radioactiva total en las heces y la orina, respectivamente.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

CMT y cáncer de tiroides con fusión de RET

El análisis de datos farmacocinéticos poblacionales demostró que la edad y el peso corporal no tenían ningún efecto de trascendencia clínica sobre la exposición a Gavreto en estado de equilibrio, que la exposición prevista al fármaco era similar en los pacientes adultos y los pacientes pediátricos de 12 o más años de edad y que el curso del CMT con mutación de *RET* y del cáncer de tiroides con fusión de *RET* era suficientemente similar en los pacientes adultos y los pediátricos como para permitir la extrapolación de los datos de los pacientes adultos a los pediátricos.

Población geriátrica

Los datos obtenidos en la población geriátrica indican que los parámetros farmacocinéticos de Gavreto no se ven significativamente afectados en esta población.

Insuficiencia renal

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la exposición a Gavreto fue similar en 94 sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [Cl_{Cr}] de 60-89 ml/min), 12 sujetos con insuficiencia renal moderada (Cl_{Cr} de 30-59 ml/min) y 76 sujetos con función renal normal ($Cl_{Cr} \geq 90$ ml/min). No se ha estudiado la farmacocinética de Gavreto en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl_{Cr} 15-29 ml/min) o insuficiencia renal terminal ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min).

Insuficiencia hepática

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la exposición a Gavreto fue similar en 68 sujetos con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total en el límite superior de la normalidad [LSN] y AST $>$ LSN o bilirrubina total >1 -1,5 veces por encima del LSN y cualquier valor de AST) y 6245 sujetos con función hepática normal (bilirrubina total y AST en el LSN). Tras la administración de una dosis oral única de 200 mg de pralsetinib, la presencia de insuficiencia hepática moderada o grave no tuvo una repercusión significativa en la farmacocinética del pralsetinib.

3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

3.3.1 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con el pralsetinib.

3.3.2 Genotoxicidad

El pralsetinib no fue mutágeno *in vitro* en el ensayo de retromutación bacteriana (Ames), con y sin activación metabólica. Los resultados con el pralsetinib en el ensayo *in vitro* de anomalías cromosómicas en linfocitos humanos y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de rata fueron negativos.

3.3.3 Trastornos de la fertilidad

En un estudio específico de la fertilidad y las etapas iniciales del desarrollo embrionario realizado en ratas macho tratadas que se aparearon con ratas hembra tratadas, aunque el pralsetinib no tuvo efectos evidentes sobre el desempeño en el apareamiento de los machos o las hembras ni sobre la capacidad de que las hembras se quedaran preñadas, se produjeron pérdidas después de la implantación con dosis ≥ 5 mg/kg (aproximadamente 0,35 veces la exposición humana [ABC] alcanzada con la dosis clínica de 400 mg según los datos toxicocinéticos del estudio de toxicología en ratas de 13 semanas de duración). Con la dosis de 20 mg/kg (aproximadamente 2,9 veces la exposición [ABC] humana alcanzada con la dosis clínica de 400 mg según los datos toxicocinéticos del estudio de toxicología en ratas de 13 semanas de duración), el 82 % de las ratas hembra presentaron reabsorción de todos los embriones, con pérdidas después de la implantación (reabsorciones tempranas) del 92 %. En un estudio independiente de la fertilidad y el desarrollo embrionario inicial en el que ratas macho a las que se administró pralsetinib se aparearon con ratas hembras no tratadas, la supervivencia intrauterina de los embriones (media de la proporción de pérdidas después de la implantación por camada y media del número y de la proporción de embriones viables por 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 [ABC] 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 el pralsetinib sobre el rendimiento reproductivo de los machos (índices de apareamiento, fertilidad y preñez). En un estudio de toxicología con dosis múltiples de 13 semanas de duración, las ratas macho presentaron signos histopatológicos de degeneración o atrofia tubular en los testículos, con restos celulares secundarios y reducción de los espermatozoides en la luz del epidídimo, lo que se correlacionó con un peso promedio menor de testículos y epidídimos y observaciones macroscópicas de testículos blandos y pequeños. Las ratas hembra presentaron degeneración del cuerpo lúteo en el ovario. En ambos sexos, estos efectos se observaron con dosis de pralsetinib ≥ 10 mg/kg/d, aproximadamente 1 vez la exposición humana en términos de ABC alcanzada con la dosis clínica de 400 mg.

No se observó ningún signo en los órganos genitales en el estudio de toxicología tras dosis múltiples de 13 semanas de duración realizado en macacos sexualmente

inmaduros con dosis de hasta 10 mg/kg/d (aproximadamente 1 vez la exposición humana alcanzada con la dosis diaria de 400 mg).

3.3.4 Toxicidad embriofetal

En un estudio del desarrollo embriofetal, la administración oral de pralsetinib 1 v/d a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis dio lugar a pérdidas después de la implantación del 100 % con dosis ≥ 20 mg/kg (aproximadamente 1,8 veces la exposición humana en términos del área bajo la curva de concentración en función del tiempo [ABC] alcanzada con la dosis clínica de 400 mg). También se produjeron pérdidas después de la implantación con la dosis de 10 mg/kg (aproximadamente 0,6 veces la exposición humana en términos de ABC alcanzada con la dosis clínica de 400 mg). La administración oral de pralsetinib 1 v/d en dosis ≥ 5 mg/kg (aproximadamente 0,2 veces la exposición humana en términos de ABC alcanzada con la dosis clínica de 400 mg) produjo un aumento de malformaciones y variaciones viscerales (ausencia o tamaño reducido de riñones y uréteres, ausencia de trompas uterinas, malposición de riñones o testículos, arco aórtico retroesofágico) y de malformaciones y variaciones esqueléticas (anomalías vertebrales y costales y osificación reducida).

3.3.5 Otros

Estudios de toxicidad tras dosis múltiples

En estudios de 4 y 13 semanas de duración realizados, respectivamente, en ratas y macacos cangrejeros, se observaron efectos hematológicos en ambas especies con exposiciones inferiores a la exposición (ABC) humana alcanzada con la dosis clínica de 400 mg. En un estudio de toxicología tras dosis múltiples de 4 semanas de duración realizado en primates no humanos, se observó displasia fisaria en el fémur con dosis que daban lugar a exposiciones similares a la exposición (ABC) humana alcanzada con la dosis clínica de 400 mg. En ratas se observó un aumento del grosor fisario en el fémur y el esternón, así como anomalías de los incisivos (fracturas, alteración de la matriz de dentina, degeneración de ameloblastos y degeneración y necrosis de odontoblastos) en los estudios de 4 y 13 semanas de duración con dosis que daban lugar a exposiciones similares a la exposición (ABC) humana alcanzada con la dosis clínica de 400 mg. No se evaluó la recuperación en el estudio de toxicología de 13 semanas, pero el engrosamiento fisario en el fémur y la degeneración de los incisivos no mostraron indicios de una recuperación completa en el estudio de 28 días realizado en ratas. Otros resultados adversos con exposiciones mayores fueron la hiperfosfatemia y la mineralización de diversos órganos en las ratas (aproximadamente 2 veces) y la hemorragia en el corazón de los fetos que no llegaron a término (aproximadamente 5,3 veces) en comparación con el ABC humana con la dosis clínica de 400 mg.

Efectos cardiovasculares

Se observó un aumento de la tensión arterial en ratas después de una dosis única de 25 mg/kg (aproximadamente 2 veces la $C_{\text{máx}}$ clínica humana con la dosis de 400 mg

Gavreto (RO7499790)
CDS 6.0

según los datos toxicocinéticos con la dosis de 20 mg/kg obtenidos en el estudio de toxicología de 28 días realizado en ratas).

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

Conservación: Conforme al registro local.

Protéjase de la humedad.

Periodo de validez: Conforme al registro local.

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de caducidad (EXP) que figura en el envase.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Envases

De conformidad con los requisitos locales

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

La eliminación del medicamento no utilizado y de los residuos se realizará de acuerdo con la normativa local.

4.3 PRESENTACIONES COMERCIALES

Caja x frasco x 60 cápsulas duras + prospecto.

Caja x frasco x 90 cápsulas duras + prospecto.

Caja x frasco x 120 cápsulas duras + prospecto.

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños
--

Información de septiembre 2023

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza por Catalent CTS, LLC, Kansas City Misuri (MO), EE.UU.

Gavreto (RO7499790)
CDS 6.0

Acondicionado por AndersonBrecon Inc., Rockford, Illinois (IL), EE.UU.

Importado por Roche Ecuador S.A. Teléfono: +593 2 399 7176 Correo electrónico: ecuador.informacionmedica@roche.com

Venta bajo receta médica