

Medicamento já não autorizado

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

GAVRETO 100 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 100 mg de pralsetinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula opaca azul clara, tamanho 0 (22 mm de comprimento x 7 mm de largura) com a impressão em tinta branca “BLU-667” no corpo da cápsula e “100 mg” na cabeça da cápsula.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Gavreto é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para fusão do rearranjo durante transfeção (RET), não tratados previamente com um inibidor RET.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

A seleção de doentes com CPNPC avançado positivo para fusão RET, elegíveis para tratamento, deverá ter por base um teste validado.

Posologia

A dose recomendada é de 400 mg de pralsetinib uma vez ao dia, com o estômago vazio (ver modo de administração). O tratamento deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Se ocorrer vômito após tomar uma dose de pralsetinib, o doente não deve tomar uma dose adicional, mas continuar com a próxima dose programada.

Doses esquecidas

Se uma dose de pralsetinib for esquecida, o doente deve compensar a dose esquecida o mais rápido possível no mesmo dia. O esquema posológico diário regular de pralsetinib deve ser retomado no dia seguinte.

Modificações da dose para reações adversas

A interrupção do tratamento, com ou sem redução da dose, pode ser considerada para controlar as reações adversas com base na gravidade e apresentação clínica.

Os doentes podem ter a sua dose reduzida em decrementos de 100 mg até uma dose mínima de 100 mg uma vez ao dia. Gavreto deve ser permanentemente descontinuado em doentes que não tolerem a dose de 100 mg por via oral uma vez ao dia.

As modificações de dose recomendadas para reações adversas estão indicadas na Tabela 1.

Tabela 1. Modificações de dose recomendadas de Gavreto para reações adversas

Reações adversas	Gravidade^a	Modificação da dose
Pneumonite/Doença pulmonar intersticial (DPI) (ver secção 4.4)	Grau 1 ou 2	Interromper o tratamento com Gavreto até resolução. Reiniciar com uma dose reduzida. Descontinuar permanentemente Gavreto em caso de pneumonite/DPI recorrente.
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente em caso de pneumonite/DPI.
Hipertensão	Grau 3	Interromper o tratamento com Gavreto em caso de hipertensão de Grau 3 que persiste apesar da utilização de terapêutica anti-hipertensora otimizada. Reiniciar com uma dose reduzida quando a hipertensão estiver controlada.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente Gavreto.
Elevação das transaminases	Grau 3 ou 4	Interromper o tratamento com Gavreto e monitorizar a aspartato aminotransferase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT) uma vez por semana até resolução para Grau 1 ou para o valor de base. Reiniciar com uma dose reduzida. Em caso de recorrência de elevação das transaminases de Grau 3 ou superior, descontinuar permanentemente o tratamento com Gavreto.
Acontecimentos hemorrágicos	Grau 3 ou 4	Interromper o tratamento com Gavreto até resolução para Grau 1. Reiniciar com uma dose reduzida. Descontinuar permanentemente Gavreto em caso de acontecimentos hemorrágicos potencialmente fatais ou graves e recorrentes.
Prolongamento do intervalo QT	Grau 3	Interromper o tratamento com Gavreto para intervalos QTc >500 ms até o intervalo QTc voltar a <470 ms. Reiniciar com a mesma dose se os fatores de risco que causam o prolongamento do intervalo QTc forem identificados e corrigidos. Reiniciar o tratamento com uma dose reduzida se não forem identificados

Reações adversas	Gravidade ^a	Modificação da dose
		outros fatores de risco que causem prolongamento do intervalo QTc.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente Gavreto se o doente apresentar arritmia potencialmente fatal.
Outras reações adversas clinicamente significativas (ver secção 4.8)	Grau 3 ou 4	Interromper o tratamento com Gavreto até melhoria para Grau ≤ 2. Reiniciar com uma dose reduzida. Descontinuar permanentemente em caso de reações adversas recorrentes de Grau 4.

^a Reações adversas classificadas pelos Critérios de Terminologia comum para Acontecimentos Adversos do National Cancer Institute (NCI-CTCAE) versão 4.03

Modificação de dose para utilização com inibidores do citocromo P-450 (CYP)3A4 e/ou da glicoproteína-P (gp-P)

A utilização concomitante de pralsetinib com algum dos seguintes deve ser evitada (ver secção 4.4 e secção 4.5):

- Combinação de inibidores fortes da gp-P e do CYP3A4
- Inibidores fortes do CYP3A4
- Inibidores moderados do CYP3A4
- Inibidores da gp-P
- Combinação de inibidores moderados da gp-P e do CYP3A4

Se não for possível evitar a coadministração com algum dos inibidores acima, a dose atual de pralsetinib deve ser reduzida, conforme recomendado na Tabela 2. Após a descontinuação do inibidor coadministrado durante 3 a 5 semividas de eliminação, deve retomar-se a dose de pralsetinib tomada antes da utilização do inibidor.

Tabela 2. Modificações de dose recomendadas de Gavreto para coadministração com inibidores do CYP3A4 e/ou da gp-P

Dose atual de Gavreto	Dose recomendada de Gavreto	
	Combinação de inibidores fortes da gp-P e do CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores fortes do CYP3A4; • Inibidores moderados do CYP3A4; • Inibidores da gp-P; • Combinação de inibidores moderados da gp-P e do CYP3A4
400 mg por via oral uma vez ao dia	200 mg por via oral uma vez ao dia	300 mg por via oral uma vez ao dia
300 mg por via oral uma vez ao dia	200 mg por via oral uma vez ao dia	200 mg por via oral uma vez ao dia
200 mg por via oral uma vez ao dia	100 mg por via oral uma vez ao dia	100 mg por via oral uma vez ao dia

Modificação de dose para utilização com indutores do CYP3A4

A utilização concomitante de pralsetinib com indutores fortes ou moderados do CYP3A4 deve ser evitada (ver secção 4.4 e secção 4.5).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é recomendado nenhum ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina [CL_{CR}] 30 a 89 ml/min estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault). Pralsetinib não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (CL_{CR} 15 a 29 ml/min) ou doença renal em fase terminal (CL_{CR} <15 ml/min). Uma vez que a eliminação de pralsetinib através do rim é negligenciável, não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado nenhum ajuste de dose para doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total \leq limite superior do normal [LSN] e aspartato aminotransferase [AST] > LSN ou bilirrubina total > 1 a 1,5 vezes o LSN e qualquer AST), moderado (bilirrubina total > 1,5 a 3 vezes o LSN e qualquer AST) ou grave (bilirrubina total > 3 vezes o LSN e qualquer AST) (ver secção 5.2).

Idosos

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com 65 anos ou mais (ver secção 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia de pralsetinib em doentes pediátricos com menos de 18 anos com CPNPC avançado positivo para fusão RET não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Gavreto é para uso oral. Os doentes devem engolir as cápsulas inteiras com um copo de água, com o estômago vazio. Não devem comer durante pelo menos duas horas antes e pelo menos uma hora depois de tomar pralsetinib (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Pneumonite/DPI

Foram notificados casos graves, potencialmente fatais ou fatais de pneumonite/DPI em doentes tratados com pralsetinib em ensaios clínicos (ver secção 4.8). Os doentes que apresentavam pneumonite ou DPI clinicamente sintomática foram excluídos dos ensaios clínicos.

Os doentes devem ser aconselhados a entrar em contacto com o seu médico imediatamente para notificar novos sintomas respiratórios ou o seu agravamento.

Os doentes que apresentam sintomas respiratórios agudos, ou com agravamento, e que sejam sugestivos de pneumonite/DPI (por exemplo, dispneia, tosse e febre) devem ser avaliados para exclusão de outras causas potenciais. Se a pneumonite/DPI for considerada relacionada com pralsetinib, a dose de Gavreto deve ser interrompida, reduzida ou descontinuada permanentemente, com base na gravidade da pneumonite/DPI confirmada (ver secção 4.2).

Hipertensão

Observou-se hipertensão em doentes tratados com pralsetinib em ensaios clínicos (ver secção 4.8). Na maioria dos casos, a hipertensão relacionada com o tratamento foi controlada com medicamentos anti-hipertensores.

O tratamento com Gavreto não deve ser iniciado em doentes com hipertensão não controlada. A hipertensão pré-existente deve ser adequadamente controlada antes do início do tratamento com

Gavreto. Recomenda-se a monitorização da pressão arterial após 1 semana; seguidamente, pelo menos mensalmente e quando clinicamente indicado. A terapêutica anti-hipertensora deve ser iniciada ou ajustada conforme adequado. A dose de Gavreto deve ser interrompida, reduzida ou descontinuada permanentemente, com base na gravidade da hipertensão observada durante o tratamento com Gavreto (ver secção 4.2).

Elevação das transaminases

Foram notificados casos graves de elevação das transaminases em doentes tratados com pralsetinib em ensaios clínicos (ver secção 4.8).

A ALT e a AST devem ser monitorizadas antes do início do tratamento com Gavreto, a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses e, seguidamente, mensalmente e quando clinicamente indicado. O tratamento com Gavreto deve ser interrompido, reduzido ou descontinuado permanentemente, com base na gravidade da elevação das transaminases observada durante o tratamento com Gavreto (ver secção 4.2).

Acontecimentos hemorrágicos

Podem ocorrer acontecimentos hemorrágicos graves, incluindo acontecimentos fatais, com Gavreto. Em doentes que apresentem hemorragias potencialmente fatais ou graves e recorrentes, Gavreto deve ser descontinuado permanentemente (ver secção 4.2).

Prolongamento do intervalo QT

Foi observado prolongamento do intervalo QT em doentes tratados com Gavreto em ensaios clínicos (ver secção 4.8). Assim, antes de iniciar o tratamento com Gavreto, os doentes devem ter um intervalo QTc ≤ 470 ms e eletrólitos séricos dentro do intervalo normal. A hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia devem ser corrigidas, tanto antes como durante o tratamento com Gavreto. Os eletrocardiogramas (ECGs) e eletrólitos séricos devem ser monitorizados no final da primeira semana e do primeiro mês de tratamento com Gavreto e depois periodicamente, como clinicamente indicado, dependendo também da presença de outros fatores de risco (por exemplo, diarreia intercorrente, vômitos, náuseas, medicações concomitantes).

O pralsetinib deve ser utilizado com precaução em doentes com historial médico de arritmias cardíacas ou prolongamento do intervalo QT, bem como em doentes que tomem inibidores fortes de CYP 3A4 ou medicamentos conhecidos por estarem associados ao prolongamento do intervalo QT/QTc.

Pode ser necessária a interrupção, modificação ou descontinuação da dose de Gavreto (ver secção 4.2).

Tuberculose

Foi notificada tuberculose, principalmente extrapulmonar, em doentes tratados com Gavreto. Antes de iniciar o tratamento, os doentes devem ser avaliados quanto a tuberculose ativa e inativa ("latente"), de acordo com as recomendações locais. Em doentes com tuberculose ativa ou latente, deve ser iniciada terapêutica antimicobacteriana padrão antes do início do tratamento com Gavreto.

Interações farmacológicas

A coadministração de Gavreto com combinações de inibidores da gp-P e inibidores fortes do CYP3A4, inibidores da gp-P, inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 ou combinações de inibidores da gp-P e inibidores moderados do CYP3A4 deve ser evitada porque pode aumentar a concentração plasmática de pralsetinib (ver secções 4.2 e 4.5).

A coadministração de Gavreto com indutores fortes ou moderados do CYP3A4 deve ser evitada porque pode diminuir a concentração plasmática de pralsetinib (ver secção 4.2 e secção 4.5).

Fertilidade e gravidez

Durante o tratamento com Gavreto e durante pelo menos 1 semana após a última dose, os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes, incluindo um método de barreira (ver secção 4.6).

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem a receber Gavreto. Durante o tratamento com pralsetinib, as mulheres têm de usar um método contraceptivo não hormonal altamente eficaz, uma vez que pralsetinib pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes. Caso não seja possível evitar um método contraceptivo hormonal, tem de ser utilizado preservativo em combinação com o método hormonal. A contraceção eficaz tem de continuar durante pelo menos 2 semanas após a última dose (ver secção 4.6).

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores do CYP3A4 e/ou da gp-P

Inibidores da gp-P: A coadministração de uma dose única de 200 mg de pralsetinib com uma dose única de 600 mg de ciclosporina (um inibidor fraco a moderado do CYP3A4 e da gp-P) em indivíduos saudáveis aumentou a $AUC_{0-\infty}$ de pralsetinib em 81% e a C_{max} em 48%, relativamente a uma dose de 200 mg de pralsetinib administrada isoladamente.

Combinação de inibidores da gp-P e do CYP3A4 fortes: A coadministração de 200 mg de pralsetinib uma vez ao dia com itraconazol 200 mg uma vez ao dia (um forte inibidor do CYP3A4 e da gp-P) aumentou a $AUC_{0-\infty}$ do pralsetinib em 251% e a C_{max} em 84%, em comparação com pralsetinib administrado isoladamente.

A coadministração de pralsetinib com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 e/ou da gp-P pode aumentar as concentrações plasmáticas de pralsetinib, o que pode aumentar o risco de reações adversas do pralsetinib. Deve evitar-se a coadministração de pralsetinib com os seguintes (ver secção 4.4):

- combinação de inibidores da gp-P e do CYP3A4 fortes (incluindo, mas não limitado a, cetoconazol, itraconazol, cobicistate, claritromicina, ritonavir ou saquinavir)
- inibidores fortes do CYP3A4 (incluindo, mas não limitado a, telitromicina, troleandomicina, voriconazol, ceritinib, idelalisib, nefazodona, nelfinavir ou sumo de toranja)
- inibidores moderados do CYP3A4 (incluindo, mas não limitado a, aprepitant, ciprofloxacina, conivaptan, crizotinib, fluconazol, fluvoxamina, imatinib, isavuconazol ou tofisopam)
- inibidores da gp-P (incluindo, mas não limitado a, ciclosporina, carvedilol ou quinidina)
- combinação de inibidores da gp-P e do CYP3A4 moderados (incluindo, mas não limitado a, dronedarfona, diltiazem, eritromicina, verapamilo)

Se a coadministração de algum dos inibidores acima não puder ser evitada, reduzir a dose atual de pralsetinib (secção 4.2).

Indutores fortes do CYP3A4

A coadministração de pralsetinib com indutores fortes do CYP3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de pralsetinib, o que pode diminuir a eficácia do pralsetinib. A coadministração de 400 mg de pralsetinib em dose única com rifampicina 600 mg uma vez ao dia (um forte indutor do CYP3A4) diminuiu a $AUC_{0-\infty}$ do pralsetinib em 68% e a C_{max} em 30%. Assim, a coadministração de pralsetinib com indutores fortes do CYP3A4 (incluindo, mas não limitado a, carbamazepina, fenitoína, rifabutina, rifampicina e erva de São João [*Hypericum perforatum*]) deve ser evitada (ver secção 4.4).

Substratos sensíveis do CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 e MATE2-K com margem terapêutica estreita

A coadministração de pralsetinib pode alterar a exposição de substratos sensíveis das enzimas do CYP (CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C8) e dos transportadores (gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 e MATE2-K). Devem evitar-se fármacos com margem terapêutica estreita que sejam substratos destas enzimas do CYP e transportadores (incluindo, mas não limitado a ciclosporina, paclitaxel e varfarina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em mulheres e homens

As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas de que o pralsetinib pode causar lesões fetais (ver secção 5.3).

O estado de gravidez de mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes de iniciar o tratamento com Gavreto.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos não hormonais altamente eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 2 semanas após a última dose de Gavreto (ver secção 4.4).

Homens com parceiras com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes, incluindo um método de barreira, durante o tratamento com Gavreto e durante pelo menos 1 semana após a última dose de Gavreto.

Os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico imediatamente se engravidarem, ou se houver suspeita de gravidez, enquanto tomam Gavreto.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de pralsetinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Com base no seu mecanismo de ação e dados em animais, pralsetinib pode provocar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas.

Gavreto não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com pralsetinib.

Amamentação

Desconhece-se se o pralsetinib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para a criança amamentada.

A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Gavreto e por 1 semana após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos do pralsetinib na fertilidade.

Com base em dados de segurança não clínicos, a fertilidade pode estar comprometida durante o tratamento com pralsetinib (ver secção 5.3). Os homens e as mulheres devem procurar aconselhamento sobre como preservar eficazmente a fertilidade antes do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Gavreto sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Deve ter-se precaução ao conduzir ou utilizar máquinas, uma vez que os doentes podem sentir fadiga durante o tratamento com Gavreto (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram anemia (53,0%), aspartato aminotransferase aumentada (49,1%), neutropenia (46,7%), dor musculoesquelética (44,4%), obstipação (43,9%), fadiga (42,2%), alanina aminotransferase aumentada (37,0%), leucopenia (37,0%) e hipertensão (35,0%).

As reações adversas graves mais frequentes foram pneumonia (15,6%), pneumonite (5,7%) e anemia (5,2%).

As reações adversas severas mais frequentes foram anemia (22,4%), neutropenia (21,1%), hipertensão (17,6%), pneumonia (15,4%) e linfopenia (17,4%).

Com base nos dados dos ensaios clínicos, foram observadas relações exposição-resposta para qualquer reação adversa de Grau 3 ou 4 em exposições mais elevadas, com um tempo de início mais rápido para reações adversas com exposição crescente ao pralsetinib.

Ocorreram reduções de dose devido a reações adversas em 46,7% dos doentes tratados com Gavreto. As reações adversas mais frequentes que resultaram em reduções de dose foram neutropenia (15,6%), anemia (10,6%), linfopenia (7,2%), pneumonite (5,7%), creatinafosfoquinase no sangue aumentada (5,2%), hipertensão (4,8%), leucopenia (4,6%) e fadiga (4,1%).

A descontinuação permanente devido a reações adversas foi de 10,6% em doentes tratados com Gavreto. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação permanente de Gavreto foram pneumonia e pneumonite (2,6% e 2,2%, respetivamente).

Lista tabelada de reações adversas

A população de segurança inclui um total de 540 doentes, incluindo 281 doentes com CPNPC avançado, bem como doentes com outros tumores sólidos (incluindo cancro da tiroide com fusão RET e carcinoma medular da tiroide com mutação RET) que receberam pralsetinib numa dose inicial de 400 mg, ver secção 5.1. Não se observaram diferenças clinicamente relevantes no perfil de segurança, nas várias indicações.

As reações adversas notificadas em doentes tratados com Gavreto no ensaio ARROW estão listadas abaixo (Tabela 3), de acordo com a classe de sistemas de órgãos e frequência MedDRA.

As frequências são definidas usando a seguinte convenção: muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência e gravidade.

Tabela 3. Reações adversas notificadas em todos os doentes tratados com 400 mg de Gavreto no ensaio ARROW (N=540)

Classe de sistemas de órgãos / Reações adversas	Categoria de frequência	Todos os graus %	Graus 3-4 %
Infeções e infestações			
Pneumonia ¹	Muito frequente	22,4	13,1
Infeção do trato urinário		14,8	4,4
Tuberculose ²	Pouco frequente	0,7	0,4
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Anemia ³		53,0	22,4
Neutropenia ⁴	Muito frequente	46,7	21,1
Leucopenia ⁵		37,0	8,9
Linfopenia ⁶		26,9	17,4
Trombocitopenia ⁷		19,6	4,8
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Hipocalcemia		23,1	3,9
Hiperfosfatemia		17,4	0,2
Hipoalbuminemia	Muito frequente	14,8	-
Hipofosfatemia		13,0	6,7
Hiponatremia		12,2	4,4
Doenças do sistema nervoso			
Cefaleia ⁸	Muito frequente	18,0	0,6
Alteração do paladar ⁹		16,7	-
Vasculopatias			
Hipertensão ¹⁰	Muito frequente	35,0	17,6
Hemorragia ¹¹		20,6	3,9
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Tosse ¹²		28,1	0,6
Dispneia	Muito frequente	20,4	2,0
Pneumonite ¹³		12,2	3,3
Doenças gastrointestinais			
Obstipação		43,9	0,6
Diarreia		33,1	3,1
Náuseas	Muito frequente	19,6	0,2
Dor abdominal ¹⁴		17,8	1,5
Xerostomia		16,5	-
Vômitos		14,8	1,1
Estomatite ¹⁵	Frequente	6,9	1,3
Afeções hepatobiliares			
Aspartato aminotransferase aumentada*		49,1	6,9
Alanina aminotransferase aumentada*	Muito frequente	37,0	4,8
Hiperbilirrubinemia ¹⁶		14,4	1,7
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupção cutânea ¹⁷	Muito frequente	19,1	-
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Dor musculoesquelética ¹⁸	Muito frequente	44,4	2,6
Creatinafosfoquinase no sangue aumentada		16,7	7,6
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Fadiga ¹⁹		42,2	4,1
Edema ²⁰	Muito frequente	31,5	0,2
Pirexia		27,8	1,5
Doenças cardíacas			
QT prolongado ²¹	Frequente	5,2	0,4

Doenças renais e urinárias			
Creatininemia aumentada	Muito frequente	25,4	0,6
Exames complementares de diagnóstico			
Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Muito frequente	12,0	1,5

- ¹ inclui pneumonia, pneumonia por *pneumocystis jirovecii*, pneumonia por citomegalovírus, pneumonia atípica, infecção pulmonar, pneumonia bacteriana, pneumonia por *haemophilus*, pneumonia por *influenza*, pneumonia estreptocócica, pneumonia por moraxella, pneumonia estafilocócica, pneumonia por pseudomona, pneumonia atípica micobacteriana, pneumonia por legionella
- ² a maioria dos casos notificaram tuberculose extrapulmonar, tal como tuberculose dos gânglios linfáticos, tuberculose peritoneal ou tuberculose renal
- ³ inclui anemia, hematócrito diminuído, número de eritrócitos diminuído, hemoglobina diminuída, anemia aplástica
- ⁴ inclui número de neutrófilos diminuído, neutropenia
- ⁵ inclui número de leucócitos diminuído, leucopenia
- ⁶ inclui linfopenia, número de linfócitos diminuído
- ⁷ inclui trombocitopenia, número de plaquetas diminuído
- ⁸ inclui cefaleia, cefaleia de tensão
- ⁹ inclui ageusia, disgeusia
- ¹⁰ inclui hipertensão, pressão sanguínea aumentada
- ¹¹ inclui 39 termos preferenciais do SMQ Hemorragia (excl. termos laboratoriais) específico, com a exclusão de termos relacionados com a administração invasiva de medicamentos, termos relacionados com rutura, coagulopatia intravascular disseminada, termos relacionados com hemorragias traumáticas e termos hemorrágicos relacionados com gravidez, nascimento ou neonatais
- ¹² inclui tosse, tosse produtiva
- ¹³ inclui pneumonite, doença pulmonar intersticial
- ¹⁴ inclui dor abdominal, dor no abdómen superior
- ¹⁵ inclui estomatite, úlcera aftosa
- ¹⁶ inclui bilirrubina no sangue aumentada, hiperbilirrubinemia, bilirrubina conjugada aumentada, bilirrubina não conjugada no sangue aumentada
- ¹⁷ inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, dermatite acneiforme, eritema, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea papular, erupção cutânea pustulosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea eritematosa
- ¹⁸ inclui dor torácica musculoesquelética, mialgia, artralgia, dor nas extremidades, dor cervical, dor musculoesquelética, dorsalgia, dor óssea, dor espinal, rigidez musculoesquelética
- ¹⁹ inclui astenia, fadiga
- ²⁰ inclui edema, inchaço da face, inchaço periférico, edema periférico, edema facial, edema periorbitário, edema palpebral, edema generalizado, inchaço, edema localizado
- ²¹ inclui intervalo QT prolongado no ECG, síndrome do QT longo
- * adicionalmente, foram notificados casos de transaminases aumentadas em 3,7% dos doentes (0,6% destes de Graus 3-4)

Descrição de reações adversas selecionadas

Pneumonite/DPI

Ocorreram pneumonite e DPI em 12,2% de 540 doentes com CPNPC ou outros tumores sólidos, que participaram no Estudo ARROW e que receberam Gavreto (ver secção 4.4). Entre os doentes que tiveram pneumonite/DPI, a mediana do tempo para aparecimento foi de 16,1 semanas.

Foram notificadas reações adversas graves de pneumonite/DPI em 5,7% dos doentes, incluindo acontecimentos de Grau 3 (2,8%), de Grau 4 (0,6%) e um acontecimento fatal (de Grau 5) (0,2%).

Em estudos clínicos, a maioria dos doentes com pneumonite de Grau 1 ou 2 foi capaz de continuar o tratamento sem pneumonite/DPI recorrente após a interrupção da dose e redução da dose. Ocorreu interrupção de dose em 8,9% dos doentes, redução da dose em 5,7% dos doentes e descontinuação permanente da dose em 2,2% dos doentes devido a DPI/pneumonite. A mediana do tempo para resolução foi de 4,3 semanas.

Hipertensão

Ocorreu hipertensão (incluindo pressão arterial aumentada) em 35,0% de 540 doentes com CPNPC ou outros tumores sólidos, incluindo acontecimentos de Grau ≤ 2 em 17,4% dos doentes e de Grau 3 em 17,6% dos doentes. Não foram notificados acontecimentos de Grau 4 ou 5. Entre os doentes que tiveram hipertensão, a mediana do tempo até aparecimento foi de 2,1 semanas.

Foram notificadas reações adversas graves de hipertensão em 1,3% do total de doentes (todas de Grau 3).

Ocorreu interrupção de dose em 8,0% dos doentes, redução da dose em 4,8% dos doentes e um doente (0,2%) necessitou de descontinuação permanente da dose. A mediana do tempo para resolução foi de 4,0 semanas.

Elevação das transaminases

Ocorreu AST aumentada em 49,1% de 540 doentes, incluindo acontecimentos de Grau 3 ou 4 em 6,9% dos doentes. Ocorreu ALT aumentada em 37,0% dos doentes, incluindo acontecimentos de Grau 3 ou 4 em 4,8% dos doentes. A mediana do tempo até ao primeiro aparecimento de AST aumentada foi de 2,1 semanas e a mediana do tempo até ao primeiro aparecimento de ALT aumentada foi de 3,5 semanas.

Foram notificadas reações adversas graves de AST e ALT aumentadas, em 0,7% e 0,6% dos doentes, respetivamente.

Ocorreu interrupção de dose devido a AST ou ALT aumentada em 5,0% e em 3,9% dos doentes, respetivamente, e redução da dose em 2,0% e 1,5% dos doentes, respetivamente. Nenhum doente necessitou de descontinuação permanente da dose. A mediana do tempo até resolução de AST e ALT aumentadas foi de 6,0 e 5,1 semanas, respetivamente.

Acontecimentos hemorrágicos

Ocorreram acontecimentos hemorrágicos em 20,6% dos 540 doentes, incluindo acontecimentos de Grau 3 em 3,7% dos doentes e um acontecimento de Grau 4 e um acontecimento fatal (de Grau 5) num doente (0,2%) em cada.

Foram notificadas reações adversas graves de hemorragia em 3,9% dos doentes.

Dezassete doentes (3,1%) necessitaram de interrupção da dose. Ocorreu redução da dose ou descontinuação permanente da dose devido a hemorragia em 0,4% e 0,2% dos doentes, respetivamente.

Prolongamento do intervalo QT

O prolongamento do intervalo QT ocorreu em 5,2% dos 540 doentes com CPNPC ou outros tumores sólidos. Em 2 doentes (0,4%), o acontecimento foi avaliado como grave. A maioria dos doentes teve acontecimentos não graves - ou seja, Grau 1, em 21 (3,9%) e Grau 2, em 5 doentes (0,9%). Dois doentes (0,4%) tiveram acontecimentos de intervalo QT prolongado no eletrocardiograma de Grau 3, ambos se resolveram. Não houve prolongamento do intervalo QT com risco de vida ou fatal. Três doentes (0,6%) tiveram um acontecimento que permaneceu por resolver na altura do *cut-off* dos dados. Foram necessárias reduções de dose ou interrupções em dois doentes com intervalo QT prolongado no eletrocardiograma. Nenhum acontecimento de prolongamento do intervalo QT levou à descontinuação permanente do pralsetinib.

Infeções

As infeções foram frequentemente sofridas por 66,1% dos 540 doentes durante a mediana de tempo de tratamento de 15,9 meses. Mais frequentemente (>10%), foram notificadas pneumonia e infeção do trato urinário (22,4% e 14,8%, respetivamente). A maioria das infeções foram ligeiras (Grau 1 ou 2) e resolvidas; ocorreram infeções graves (Grau ≥ 3) em 30,4% de doentes (com acontecimentos fatais notificados para 4,1%).

As infeções notificadas como graves ocorreram em 18,5% dos doentes. A infeção grave mais frequente (>2%) foi pneumonia (15,6%), seguida de infeção do trato urinário (3,7%) e *sépsis* (3,7%). A maioria dos doentes com *sépsis* notificou pneumonia ou infeção do trato urinário concomitantes.

A interrupção da dose devido a infeção ocorreu em 12,8% dos doentes (principalmente devido a pneumonia [10,9%] e infeção do trato urinário [2,6%]). A dose foi reduzida devido a infeções em 3,7% dos doentes (principalmente devido a pneumonia [3,5%]). A descontinuação permanente do tratamento foi necessária em 2,6% dos doentes devido a infeções (principalmente devido a pneumonia [2,6%]).

Idosos

No estudo ARROW (N=540), 30,9% dos doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos. Em comparação com doentes mais jovens (<65), houve mais doentes com idade ≥ 65 anos a notificar reações adversas que conduziram à descontinuação permanente da dose (29,3% versus 18,8%). Dos acontecimentos frequentemente notificados com maior incidência em doentes idosos (≥ 65), a hipertensão apresenta a maior diferença em comparação com doentes com <65 anos de idade. Contudo, é também de esperar que a hipertensão ocorra com maior frequência na população idosa. Os doentes mais velhos notificaram mais reações adversas de Grau 3 ou superior, em comparação com doentes mais jovens (89,8% versus 78,3%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Não foram notificados casos de sobredosagem em ensaios clínicos com pralsetinib. A dose máxima de pralsetinib estudada clinicamente é de 600 mg por via oral uma vez ao dia. As reações adversas observadas com esta dose foram consistentes com o perfil de segurança com 400 mg uma vez ao dia (ver secção 4.8).

Tratamento

Não existe antídoto conhecido para a sobredosagem com Gavreto. Em caso de suspeita de sobredosagem, Gavreto deve ser interrompido e devem ser instituídos cuidados de suporte. Com base no grande volume de distribuição do pralsetinib e na extensa ligação às proteínas, é improvável que a diálise resulte na remoção significativa de pralsetinib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EX23.

Mecanismo de ação

Pralsetinib é um inibidor da proteína cinase seletivo e potente que tem como alvo as fusões oncogénicas do RET (KIF5B-RET e CCDC6-RET). No CPNPC, as fusões do RET são uma das principais alterações oncogénicas. *In vitro*, pralsetinib inibiu várias fusões oncogénicas do RET com maior potência do que cinases fora do alvo, em concentrações clinicamente relevantes (ex.: seletividade 81 vezes superior em relação ao VEGFR2). Pralsetinib exibiu atividade antitumoral em culturas celulares e modelos de implantação tumoral animal representando vários tipos de tumor que incluíram fusões oncogénicas do RET (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

O potencial de prolongamento do intervalo QT de pralsetinib foi avaliado em 34 doentes com tumores sólidos positivos para fusão RET tratados com 400 mg uma vez ao dia, num subestudo formal de ECG.

Nos doentes tratados com pralsetinib no estudo ARROW, foi notificado prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.8). Portanto, pode ser necessária a interrupção ou modificação da dose nos doentes tratados com pralsetinib (ver secções 4.2 e 4.4).

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Gavreto foi estudada em doentes com CPNPC avançado, positivo para fusão RET, no Estudo BLU-667-1101 (ARROW), um ensaio clínico de fase I/II multicêntrico, não aleatorizado, sem ocultação e com coortes múltiplas. O estudo incluiu, em coortes separadas, doentes com CPNPC avançado positivo para fusão RET que progrediram sob quimioterapia com base em platina, bem como doentes que progrediram sob terapêutica prévia não baseada em platina ou que não tiveram tratamento sistémico prévio. O estudo estava a decorrer no momento da aprovação.

Todos os doentes com CPNPC tinham que apresentar doença localmente avançada ou metastática com doença mensurável pelos Critérios de Resposta Avaliada em Tumores Sólidos (RECIST) versão 1.1 (v1.1) e ter uma fusão RET conforme determinado por teste local (por Sequenciação de Nova Geração (NGS), hibridização *in situ* de fluorescência (FISH), outro). Foram incluídos doentes com metástases assintomáticas do sistema nervoso central (SNC), incluindo doentes com utilização estável ou decrescente de esteroides nas 2 semanas prévias à entrada no estudo. O protocolo excluiu doentes com uma alteração genética primária conhecida que não fusões RET, doentes com história de síndrome do QT longo ou *Torsades de pointes* ou história familiar de síndrome do QT longo, pneumonite clinicamente sintomática e qualquer patologia anterior ou em curso clinicamente significativa que pudesse afetar a segurança do doente.

A medida de eficácia primária foi a taxa de resposta global (ORR) de acordo com RECIST v1.1, conforme avaliado por uma revisão central independente em ocultação (BICR). As medidas de eficácia secundárias incluíram a duração de resposta (DOR), sobrevivência livre de progressão (PFS) e sobrevivência global (OS).

População global de CPNPC positivo para fusão RET

A população de eficácia consistiu em 281 doentes com CPNPC avançado positivo para fusão RET, tratados com uma dose inicial de 400 mg por via oral uma vez ao dia, incluindo 116 doentes sem tratamento prévio e 141 doentes previamente tratados com quimioterapia com base em platina. À data do último *cut-off* dos dados, a mediana do seguimento era de 24,1 meses.

As características demográficas dos 281 doentes foram: 54,1% mulheres, 46,3% caucasianos, 45,6% asiáticos, 3,6% hispânicos/latinos e a mediana de idade foi 60,0 anos (intervalo: 26 a 87) com 37,4% ≥ 65 anos de idade. A maioria dos doentes tinha um status de desempenho ECOG na linha de base de 0 (29,5%) ou 1 (68,0%), tinham doença metastática (98,6%), nunca tinham fumado (62,6%) ou eram ex-fumadores (33,1%) e tinham adenocarcinoma (96,8%). Foi observada história de metástases cerebrais em 34,5% dos doentes. Os doentes previamente tratados com quimioterapia com base em platina (N=141) tinham recebido uma mediana de 2 linhas de tratamento prévias (intervalo: 1-8). Além da quimioterapia com base em platina, 40,4% tinham recebido inibidores PD-1/PD-L1, 27,7% tinham recebido inibidores multicinase (MKIs) e 48,9% tinham recebido radioterapia prévia. 15,5% dos doentes sem tratamento sistémico prévio (N=116) tinham recebido radioterapia prévia. Foram detetadas fusões RET em 75,8% dos doentes através de NGS (36,7% em amostras de tecido; 15,7% em amostras de plasma, 23,5% desconhecido), 15,3% através de FISH, 6,0% desconhecido e 2,8% através de outros métodos. Os parceiros de fusão RET mais comuns foram KIF5B (70,1%) e CCD6 (17,8%).

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 4. A mediana de tempo para a primeira resposta foi de 1,8 meses na população global (intervalo: 0,9-20,5 meses), bem como para doentes previamente tratados com quimioterapia com platina (intervalo: 1,3-11,4 meses) e doentes sem tratamento prévio (intervalo: 0,9-20,5 meses).

Tabela 4: Resultados de eficácia para CPNPC avançado positivo para fusão RET (ARROW) (população de eficácia)

Parâmetro de eficácia	Global (N =281)	Previamente tratados com quimioterapia com platina (N=141)	Previamente tratados com tratamento sistémico sem platina (N=24)	Sem tratamento prévio (N=116)
Taxa de resposta global (ORR) ^a (IC 95%)	65,8% (60,0%; 71,4%)	59,6% (51,0%; 67,7%)	70,8% (48,9%; 87,4%)	72,4% (63,3%; 80,3%)
Resposta completa, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Resposta parcial, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
Duração da resposta (DOR)	N=185	N=84	N=17	N=84
DOR, mediana (IC 95%) em meses	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; NR)	13,4 (9,4; 23,1)
Doentes com DOR ≥ 6 meses ^b , %	79,5%	81,0%	94,1%	75,0%

NR = Não alcançado

^a Taxa de resposta global confirmada avaliada por BICR

^b Calculada com recurso à proporção de respondedores com uma duração de resposta observada de 6 meses ou mais

Não se observou uma diferença clinicamente relevante na eficácia em doentes com um parceiro de fusão KIF5B ou CCDC6. As taxas de resposta por BICR foram: ORR = 68,5% (IC 95%: 61,5; 74,9) em 197 doentes com um parceiro de fusão KIF5B; e ORR = 72,0% (IC 95%: 57,5; 83,8) em 50 doentes com um parceiro de fusão CCDC6.

Na população de eficácia, a ORR no SNC avaliada centralmente (por RECIST v1.1) foi de 53,3% (IC 95%: 26,6; 78,7); 3 doentes (20,0%) tinham resposta completa e 5 doentes (33,3%) tinham resposta parcial.

População idosa

No estudo ARROW (N=540), 30,9% dos doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos. Não foi observada nenhuma diferença geral na farmacocinética, segurança ou eficácia em comparação com doentes mais jovens.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Gavreto em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do cancro do pulmão (cancro do pulmão de células pequenas e não pequenas) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A C_{max} e AUC do pralsetinib em doentes aumentaram de forma inconsistente no intervalo posológico de 60 mg a 600 mg uma vez por dia (0,15 a 1,5 vezes a dose recomendada); a farmacocinética foi linear no intervalo posológico de 200 e 400 mg em voluntários saudáveis. As concentrações plasmáticas de pralsetinib atingiram o estado estacionário após 3 a 5 dias.

Na dose recomendada de 400 mg uma vez por dia em jejum, a C_{max} média do pralsetinib no estado estacionário foi de 2840 ng/ml e a área sob a curva de concentração-tempo (AUC_{0-24h}) média do estado estacionário foi 40100 h·ng/ml. A taxa de acumulação média foi ~2 vezes após dosagem repetida.

Absorção

A mediana de tempo para o pico de concentração (T_{max}) variou de 2,0 a 4,0 horas após doses únicas de pralsetinib 60 mg a 600 mg (0,15 a 1,5 vezes a dose recomendada aprovada). A biodisponibilidade absoluta de pralsetinib não foi determinada.

Efeito dos alimentos

Após a administração de uma dose única de 200 mg de Gavreto com uma refeição rica em gorduras (cerca de 800 a 1000 calorias com 50 a 60% das calorias provenientes da gordura), a C_{max} média (IC 90%) do pralsetinib aumentou em 104% (65%, 153%), a $AUC_{0-\infty}$ média (IC 90%) aumentou em 122% (96%, 152%) e a mediana do T_{max} foi prolongada de 4 para 8,5 horas, em comparação com o jejum.

Distribuição

O volume médio aparente de distribuição de pralsetinib no estado estacionário é de 255 L. A ligação do pralsetinib às proteínas plasmáticas é de 97,1% e é independente da concentração. A proporção sangue/plasma é de 0,6 a 0,7.

Biotransformação

O pralsetinib é metabolizado principalmente pelo CYP3A4 e pela UGT1A4 e em menor extensão pelo CYP2D6 e CYP1A2 *in vitro*.

Após administração de uma dose oral única de aproximadamente 310 mg de pralsetinib, marcado radioativamente, a indivíduos saudáveis, os metabolitos da oxidação (M531, M453, M549b) e glucuronidação (M709) do pralsetinib foram detetados em quantidades pequenas a residuais (~ 5%).

Eliminação

A semivida média de eliminação plasmática do pralsetinib foi de 13,4 horas após uma dose única de 400 mg (a dose recomendada) de pralsetinib e 17,9 horas após doses múltiplas de 400 mg de pralsetinib.

A depuração oral aparente média no estado estacionário de pralsetinib (CL/F) é de 9,9 L/h.

Após administração de uma dose oral única de pralsetinib, marcado radioativamente, a indivíduos saudáveis, 72,5% da dose radioativa foi recuperada nas fezes (66% na forma inalterada) e 6,1% na urina (4,8% na forma inalterada).

Estudos *in vitro* com substratos do CYP

Os estudos *in vitro* indicam que o pralsetinib é um inibidor dependente do tempo do CYP3A4/5 em concentrações clinicamente relevantes. O pralsetinib pode ter o potencial de inibir ou induzir CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4/5 em concentrações clinicamente relevantes.

Estudos *in vitro* com transportadores de fármacos

Estudos *in vitro* indicam que o pralsetinib pode ter o potencial de inibir a gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 e MATE2-K em concentrações clinicamente relevantes. Os estudos *in vitro* também indicam que o pralsetinib poderá ser um potencial substrato da gp-P em concentrações clinicamente relevantes (ver secção 4.5).

Populações especiais

Com base no modelo farmacocinético populacional, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do pralsetinib com base na idade (19 a 87 anos), sexo, raça (caucasiana, negra ou asiática), peso corporal (34,9 a 128 kg), compromisso hepático ligeiro ou compromisso renal ligeiro a moderado (CL_{CR} 30 a 89 ml/min estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault). Portanto, não são necessárias modificações de dose nas populações especiais mencionadas acima. O efeito do compromisso renal grave (CL_{CR} 15 a 29 ml/min), doença renal terminal ($CL_{CR} < 15$ ml/min) na farmacocinética do pralsetinib é desconhecida (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Após uma dose oral única de 200 mg de pralsetinib, a exposição máxima ao pralsetinib foi semelhante em indivíduos com compromisso hepático moderado (de acordo com os critérios de Child-Pugh) e em indivíduos com função hepática normal, com uma razão da média geométrica (GMR) (IC 90%) de 98,6% (59,7; 163) para a $C_{máx}$ e de 112% (65,4; 193) para a $AUC_{0-\infty}$. Em indivíduos com compromisso hepático grave (de acordo com os critérios de Child-Pugh), a $AUC_{0-\infty}$ foi também semelhante à de indivíduos com função hepática normal (85,8% [51,1; 144]). A $C_{máx}$ foi ligeiramente mais baixa em indivíduos com compromisso hepático grave do que em indivíduos com função hepática normal, com uma GMR da $C_{máx}$ de 67,9% (35,3; 131). A $C_{máx}$ ($C_{máx,u}$) e a $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty,u}$) não ligadas foram ligeiramente superiores em indivíduos com compromisso hepático grave (conforme definido pelos critérios de Child-Pugh) em comparação com indivíduos com função hepática normal, com uma GMR da $C_{máx,u}$ de 129% (70,4; 236) e GMR da $AUC_{0-\infty,u}$ de 163% (98,7; 268). Não houve uma relação clara entre a $C_{máx}$ ou a $AUC_{0-\infty}$ e a pontuação total de Child-Pugh ou os componentes da

pontuação de Child-Pugh. Foram obtidos resultados farmacocinéticos semelhantes quando os indivíduos com compromisso hepático foram classificados segundo os critérios NCI-ODWG.

Assim, não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade de dose repetida

Em estudos com uma duração de até 13 semanas em ratos e macacos cinomolgos, as observações primárias para exposições semelhantes às exposições humanas (AUC) no estado estacionário com 400 mg uma vez ao dia em doentes com CPNPC avançado incluíram displasia fiseal no rato (margem de 2 vezes) e efeitos hematológicos (margem de 1 vez) em ambas as espécies. Os efeitos adversos adicionais para exposições superiores incluem alterações degenerativas nos órgãos reprodutores masculinos e femininos (margem de 2 vezes) e aumentos no fósforo sanguíneo, com mineralização correspondente em tecidos moles nos ratos (margem ≥ 2 vezes) e hemorragia do miocárdio em ratos (margem de 4,4 vezes). Observou-se pressão arterial aumentada em ratos após uma dose única de 25 mg/kg (2 vezes). O nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) de pralsetinib nos estudos de 13 semanas foi de 10 mg/kg/dia em ambas as espécies, o que corresponde a margens de exposição (AUC) de 1 vez em relação às exposições humanas.

Relativamente à exposição e toxicidade local, não houve evidência de perturbação gastrointestinal em nenhuma das espécies na dose de NOAEL de 10 mg/kg (0,9 vezes a margem humana). Com doses superiores em macacos, observaram-se ulcerações e hemorragias gastrointestinais.

Embriotoxicidade/Teratogenicidade

Num estudo de desenvolvimento embrionário, a administração de pralsetinib a ratos durante o período de organogénese foi teratogénica e embriotóxica com exposições inferiores à exposição clínica (AUC) humana no estado estacionário com a dose de 400 mg uma vez ao dia. Observaram-se malformações, incluindo viscerais (maioritariamente no rim e ureter) e esqueléticas (nas vértebras, nas costelas, na cartilagem costal e anomalias a nível vertebral central) cerca de 0,2 vezes a exposição humana. Ocorreu perda pós-implantação a 0,5 vezes a exposição humana, que aumentou para uma incidência de 100% a 1,5 vezes a exposição humana.

Toxicidade reprodutiva

Num estudo dedicado de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce realizado em ratos macho tratados que acasalaram com ratos fêmea, pralsetinib não teve efeito no desempenho de acasalamento do macho ou da fêmea, nem na capacidade de engravidar. Contudo, de forma consistente com as observações do estudo de toxicologia de desenvolvimento embrionário, ocorreu perda pós-implantação com doses de apenas 5 mg/kg (cerca de 0,3 vezes a exposição humana [AUC] na dose clínica de 400 mg, com base em dados toxicocinéticos do estudo de toxicologia no rato de 13 semanas). No nível de dose de 20 mg/kg (cerca de 2,5-3,6 vezes a exposição humana), 82% dos ratos fêmea reabsorveram totalmente a ninhada, com 92% de perda pós-implantação (reabsorções precoces). Num outro estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce, no qual ratos macho aos quais foi administrado pralsetinib acasalaram com ratos fêmea não tratados, a sobrevivência intrauterina dos embriões (proporções médias de perda pós-implantação por ninhada e números médios e proporções médias de embriões viáveis por ninhada) não foi afetada pela administração de pralsetinib aos machos no nível de dose de 20 mg/kg (aproximadamente 1,4 vezes a exposição humana (AUC) na dose clínica de 400 mg, com base nos dados toxicocinéticos recolhidos neste estudo). Além disso, neste estudo, não foram observados efeitos relacionados com o pralsetinib no desempenho reprodutivo masculino (acasalamento, fertilidade e índices de gravidez).

Num estudo de toxicologia de dose repetida de 13 semanas, os ratos do sexo masculino apresentaram evidência microscópica de degeneração/atrofia tubular no testículo com detritos celulares secundários e espermatozoides reduzidos no lúmen do epidídimo, o que se correlacionou com menores pesos médios de testículo e epidídimo e observações grosseiras de testículos moles e pequenos. As fêmeas

de rato apresentaram degeneração do corpo lúteo no ovário. Para ambos os sexos, estes efeitos foram observados com doses de pralsetinib ≥ 10 mg/kg/dia, aproximadamente 0,9 vezes a exposição humana com base na AUC com a dose clínica de 400 mg.

Não foram observados efeitos nos órgãos reprodutivos num estudo de toxicologia de dose repetida de 13 semanas em macacos com níveis de dose de até 10 mg/kg/dia (aproximadamente 1 vez a exposição humana na dose de 400 mg uma vez ao dia).

Genotoxicidade e carcinogenicidade

O pralsetinib não foi mutagénico *in vitro* no ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames) e foi negativo tanto no ensaio de aberrações cromossómicas *in vivo* em linfócitos humanos como nos testes de micronúcleo *in vivo* na medula óssea de rato.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com pralsetinib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Hipromelose
Celulose microcristalina
Amido pré-gelatinizado
Hidrogenocarbonato de sódio
Ácido cítrico
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

FCF azul brilhante (E133)
Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão

Goma laca
Propilenoglicol (E1520)
Hidróxido de potássio
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho resistente à abertura por crianças (polipropileno) e selo de indução laminado e saqueta dessecante (sílica gel)

Apresentações: 60, 90 ou 120 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de novembro de 2021
Data da última renovação: 15 de setembro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de confirmar ainda mais a eficácia e segurança do pralsetinib no tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado positivo para fusão RET, o titular da AIM deve apresentar os resultados do estudo BLU-667-2303, um estudo aleatorizado, sem ocultação, de Fase 3 de pralsetinib versus tratamento padrão de primeira linha para o CPNPC metastático positivo para fusão do RET.	31 de dezembro de 2026

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gavreto 100 mg cápsulas
pralsetinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 100 mg de pralsetinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas
90 cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir a saqueta dessecante que se encontra dentro do frasco

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

gavreto 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gavreto 100 mg cápsulas
pralsetinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 100 mg de pralsetinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas
90 cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir a saqueta dessecante que se encontra dentro do frasco

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logótipo da Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Gavreto 100 mg cápsulas pralsetinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Gavreto e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Gavreto
3. Como tomar Gavreto
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Gavreto
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Gavreto e para que é utilizado

O que é Gavreto

Gavreto é um medicamento contra o cancro que contém a substância ativa pralsetinib.

Para que é utilizado o Gavreto

Gavreto é utilizado no tratamento de adultos com estádios avançados de uma forma de cancro do pulmão denominado “cancro do pulmão de não pequenas células” (CPNPC), que apresenta um rearranjo específico num gene denominado rearranjado durante a transfeção (RET), caso não tenha sido previamente tratado com outro inibidor RET.

Como Gavreto atua

Em doentes cujo cancro é devido a um gene RET alterado, a mudança no gene faz com que o corpo produza uma proteína alterada chamada proteína de fusão RET, que pode levar ao crescimento celular descontrolado e cancro. Gavreto bloqueia a ação das proteínas de fusão RET e pode ajudar a retardar ou impedir o crescimento do cancro do pulmão. Também pode ajudar a diminuir o cancro.

Se tiver alguma dúvida sobre como funciona Gavreto ou porque este medicamento lhe foi prescrito, consulte o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Gavreto

Não tome Gavreto

- se tem alergia ao pralsetinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Gavreto.

- se tem história de problemas pulmonares ou respiratórios além de cancro do pulmão.
- se teve tensão arterial elevada
- se teve problemas de fígado
- se teve problemas de hemorragias
- se alguma vez teve tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém que tem, ou tenha tido, tuberculose. O seu médico pode realizar exames para ver se tem tuberculose

Gavreto pode causar efeitos indesejáveis que devem ser comunicados ao seu médico imediatamente. Estes incluem:

- **inflamação pulmonar (pneumonia).** Gavreto pode causar inchaço (inflamação) dos pulmões grave, potencialmente fatal ou fatal, durante o tratamento. Os sinais podem ser semelhantes aos do cancro do pulmão. Informe imediatamente o seu médico se tiver quaisquer sinais novos ou agravamento dos existentes, incluindo dificuldade em respirar, falta de ar ou tosse com ou sem muco, ou febre.
- **pressão arterial elevada (hipertensão).** Gavreto pode aumentar a ocorrência de pressão arterial elevada. O seu médico irá monitorizar a sua pressão arterial antes de iniciar o tratamento, após 1 semana de tratamento e, seguidamente, quando necessário. Se tiver pressão arterial elevada que não esteja bem controlada com medicamentos para a pressão arterial, consulte o seu médico, pois é importante garantir que a sua pressão arterial se encontra controlada antes de iniciar o tratamento com Gavreto.
- **lesão no fígado (elevação das transaminases).** O seu médico irá fazer análises ao sangue antes de iniciar o tratamento, a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento e, seguidamente, quando necessário. O objetivo é verificar que não tem problemas de fígado durante a toma de Gavreto. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sinais: amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, dor no lado direito da zona do estômago, urina escura, comichão na pele, sentir menos apetite do que o normal, náuseas ou vómitos, sentir-se cansado, hemorragias ou formação de nódos negros mais facilmente do que o normal.
- **problemas de hemorragias.** Podem ocorrer hemorragias graves durante o tratamento com Gavreto. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum destes sintomas: vómito com sangue ou vómito com aspeto de borras de café, tosse com sangue ou com coágulos sanguíneos, urina cor de rosa ou castanha, fezes vermelhas ou negras (semelhantes a alcatrão), hemorragias ou nódos negros involuáres na pele, fluxo menstrual mais intenso do que o normal, hemorragias vaginais involuáres, hemorragias nasais frequentes, sonolência ou dificuldade em manter-se acordado.
- **eletrocardiograma (ECG) alterado.** Gavreto pode originar ECGs alterados. Fará um ECG antes e durante o tratamento com Gavreto. Informe o seu médico se sentir tonturas ou tiver palpitações, pois isso pode ser um sintoma de um ECG alterado.

Esteja atento a isto enquanto estiver a tomar Gavreto. Consulte “Efeitos indesejáveis” na secção 4 para obter mais informações.

Crianças e adolescentes

Gavreto não foi estudado em crianças ou adolescentes. Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Gavreto

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Gavreto pode afetar o modo como outros medicamentos atuam e alguns outros medicamentos podem afetar o modo como Gavreto atua.

Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Gavreto se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

Os seguintes medicamentos podem aumentar a concentração de Gavreto no sangue:

- determinados medicamentos usados para tratar SIDA/VIH (p.ex. ritonavir, saquinavir, cobicistate)
- determinados medicamentos usados para tratar infeções. Estes incluem medicamentos que tratam infeções fúngicas (antifúngicos como cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) e medicamentos que tratam certos tipos de infeção bacteriana (antibióticos como claritromicina, eritromicina)
- determinados medicamentos usados para tratar a depressão (por exemplo, fluvoxamina, nefazodona)
- determinados medicamentos usados para tratar a tensão arterial elevada e ritmo cardíaco irregular (por exemplo, verapamilo, diltiazem)

Os seguintes medicamentos podem reduzir a efetividade de Gavreto:

- medicamentos usados para parar convulsões (antiepiléticos como fenitoína ou carbamazepina)
- medicamentos usados para tratar a tuberculose (por exemplo, rifampicina, rifabutina)
- Erva de São João, um medicamento à base de plantas para tratar a depressão.

Gavreto pode afetar o modo como alguns medicamentos atuam, incluindo:

- ciclosporina
- paclitaxel
- varfarina

Os medicamentos aqui indicados podem não ser os únicos que podem interagir com Gavreto.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Gavreto com alimentos e bebidas

Deve evitar beber sumo de toranja e comer toranja ou laranjas de Sevilha durante o tratamento com Gavreto.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Contraceção em mulheres:

Deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento. Se tiver capacidade de engravidar, deve utilizar contraceção altamente eficaz (por exemplo, contraceção de dupla barreira como preservativo e diafragma) durante o tratamento e durante pelo menos 2 semanas após terminar o tratamento. Gavreto pode diminuir a eficácia de métodos contraceptivos hormonais (por exemplo, a pílula contraceptiva); por este motivo, os contraceptivos hormonais não podem ser considerados altamente eficazes. Caso não seja possível evitar a contraceção hormonal, esta deve ser utilizada em combinação com um preservativo.

Contraceção em homens:

Homens com parceiras com potencial para engravidar têm de usar métodos contraceptivos eficazes, incluindo um método de barreira, durante o tratamento e durante 1 semana após o término do tratamento.

Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção adequados para si e para o seu parceiro ou parceira.

Gravidez:

Este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez, a menos que seja absolutamente necessário. Evite engravidar durante o tratamento com este medicamento, pois pode prejudicar o seu feto. O seu médico irá discutir consigo os riscos potenciais de tomar Gavreto durante a gravidez.

O seu médico pode verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

Amamentação:

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou se planeia amamentar. Não se sabe se Gavreto passa para o leite materno. Não deve amamentar durante o tratamento com este medicamento e pelo menos 1 semana após a última dose. Fale com seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante esse período.

Fertilidade:

Este medicamento pode afetar permanentemente a sua capacidade de ter filhos. Recomenda-se que fale com um médico sobre a possibilidade de conservar os seus espermatozoides ou ovócitos antes de utilizar Gavreto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Gavreto pode alterar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Gavreto pode provocar fadiga. Se isto acontecer, não deve conduzir ou utilizar maquinaria pesada até os seus sintomas desaparecerem. Fale com o seu médico sobre se é seguro para si conduzir ou utilizar máquinas.

Gavreto contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Gavreto

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é 400 mg (4 cápsulas) tomadas por via oral uma vez ao dia.

Se tiver efeitos indesejáveis, o seu médico pode alterar a sua dose, interromper temporariamente ou parar permanentemente o tratamento. Não altere a sua dose nem pare de tomar Gavreto a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Gavreto é para uso oral. Engula as cápsulas inteiras com um copo de água, com o estômago vazio. Não coma por pelo menos duas horas antes e pelo menos uma hora depois de tomar Gavreto.

Se vomitar após tomar uma dose de Gavreto, não tome uma dose extra. Tome a sua dose regular de Gavreto no dia seguinte.

Se tomar mais Gavreto do que deveria

Se acidentalmente tomou demasiadas cápsulas, fale imediatamente com o seu médico. Poderá necessitar de atenção médica.

Caso se tenha esquecido de tomar Gavreto

Caso se esqueça de uma dose de Gavreto, tome-a assim que se lembrar no mesmo dia. Tome a sua dose habitual de Gavreto no dia seguinte.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis mais graves

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver o seguinte efeito indesejável (ver também secção 2):

- Sinais novos ou agravamento de dificuldade em respirar, falta de ar ou tosse com ou sem muco, ou febre
- Pressão arterial elevada.
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, dor no lado direito da zona do estômago, urina escura, comichão na pele, sentir menos apetite do que o normal, náuseas ou vômitos, sentir-se cansado, hemorragias ou formação de nódulos negros mais facilmente do que o normal (sinais de possíveis problemas do fígado).
- Hemorragias com sintomas como tosse com sangue

Outros efeitos indesejáveis:

Informe o seu médico ou farmacêutico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Infecção pulmonar
- Infecção do trato urinário
- Análise de sangue mostrando diminuição de glóbulos vermelhos
- Análise de sangue mostrando diminuição de um tipo de glóbulos brancos (por exemplo, neutrófilos, linfócitos, etc.)
- Baixo nível de plaquetas
- Análises de sangue mostrando quantidades aumentadas ou diminuídas de mineral no sangue
- Alteração do paladar
- Dor de cabeça
- Pressão arterial aumentada
- Hemorragia
- Inflamação do pulmão
- Tosse
- Falta de ar
- Prisão de ventre
- Diarreia
- Secura afetando os olhos, boca e pele

- Dor abdominal (barriga)
- Vômitos
- Amarelecimento da pele e dos olhos
- Erupção na pele
- Dor nos ossos ou muscular
- Falta de energia
- Inchaços (por exemplo, pé, tornozelo, cara, olho, articulação)
- Febre
- Análises de sangue mostrando quantidades alteradas de uma substância produzida pelo fígado (aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, bilirrubina)
- Análise de sangue mostrando um nível elevado de uma substância importante utilizada para avaliar a função renal (creatinina)
- Análise de sangue mostrando níveis mais elevados de uma enzima importante para a função muscular no seu sangue (creatina fosfoquinase)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Inchaço doloroso e aftas na boca
- Prolongamento do intervalo QT no seu ECG

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Tuberculose

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Gavreto

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se verificar que o frasco está danificado ou mostra sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Gavreto

- A substância ativa é o pralsetinib. Cada cápsula contém 100 mg de pralsetinib.
- Os outros componentes são:

- O conteúdo da cápsula contém: hipromelose, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, hidrogenocarbonato de sódio, ácido cítrico e estearato de magnésio (ver secção 2 “Gavreto contém sódio”).
- O invólucro da cápsula contém: FCF azul brilhante (E133), hipromelose e dióxido de titânio (E171).
- A tinta de impressão contém: goma laca, propilenoglicol (E1520), hidróxido de potássio e dióxido de titânio (E171).

Qual o aspeto de Gavreto e conteúdo da embalagem

As cápsulas de 100 mg de Gavreto são cápsulas azuis claras opacas com a impressão em tinta branca “BLU-667” no corpo da cápsula e “100 mg” na tampa da cápsula.

Gavreto está disponível num frasco de plástico com fecho resistente à abertura por crianças contendo 60, 90 ou 120 cápsulas e uma saqueta dessecante. Cada embalagem contém um frasco.

Mantenha a saqueta dessecante no frasco. O dessecante é um material que absorve a humidade, embalado numa pequena saqueta para proteger as cápsulas da humidade. Não engolir o dessecante.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Países Baixos

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>