

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GAVRETO 100 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg de pralsetinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule opaque bleu clair de taille 0 (22 mm de longueur x 7 mm de largeur) portant la mention « BLU-667 » imprimée sur le corps de la gélule et « 100 mg » sur la coiffe, à l'encre blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Gavreto est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de *RET* (*REarranged during Transfection*) non précédemment traités par un inhibiteur de *RET*.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Gavreto doit être initié par un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux.

La sélection des patients pour le traitement d'un CBNPC avancé présentant une fusion positive de *RET* doit être basée sur une méthode de test validée.

Posologie

La posologie recommandée de pralsetinib est de 400 mg une fois par jour, à jeun (voir Mode d'administration). Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

En cas de vomissement survenant après la prise d'une dose de pralsetinib, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais poursuivre le traitement avec la dose planifiée suivante.

Doses oubliées

En cas d'oubli d'une dose de pralsetinib, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible le jour même. Le calendrier d'administration quotidien normal du pralsetinib doit être repris le lendemain.

Adaptations posologiques en cas d'effets indésirables

Une interruption du traitement avec ou sans réduction de la posologie peut être envisagée pour prendre en charge les effets indésirables, en fonction de leur sévérité et de leurs manifestations cliniques.

La dose peut être réduite par palier de 100 mg jusqu'à une dose minimale de 100 mg une fois par jour. Le traitement par Gavreto doit être définitivement interrompu chez les patients qui ne tolèrent pas la posologie de 100 mg une fois par jour par voie orale.

Les modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1. Modifications posologiques recommandées de Gavreto en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité^a	Modification de la dose
Pneumopathie inflammatoire / Pneumopathie interstitielle (voir rubrique 4.4)	Grade 1 ou 2	Interrompre le traitement par Gavreto jusqu'à résolution. Reprendre le traitement à une dose réduite. Arrêter définitivement le traitement par Gavreto en cas de pneumopathie inflammatoire / pneumopathie interstitielle récurrente.
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement en cas de pneumopathie inflammatoire / pneumopathie interstitielle.
Hypertension artérielle	Grade 3	Interrompre le traitement par Gavreto en cas d'hypertension artérielle de grade 3 persistante malgré un traitement antihypertenseur adéquat. Reprendre le traitement à une dose réduite lorsque l'hypertension artérielle est contrôlée.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par Gavreto.
Élévation du taux des transaminases	Grade 3 ou 4	Interrompre le traitement par Gavreto et surveiller les taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT) une fois par semaine jusqu'à résolution à un grade égal à 1 ou équivalent à la valeur initiale. Reprendre le traitement à une dose réduite. En cas de récurrence d'une élévation des taux de transaminases de grade 3 ou plus, arrêter définitivement le traitement par Gavreto.
Événements hémorragiques	Grade 3 ou 4	Interrompre le traitement par Gavreto jusqu'à résolution à un grade 1. Reprendre le traitement à une dose réduite. Arrêter définitivement le traitement par Gavreto en cas d'événements hémorragiques sévères récurrents ou mettant en jeu le pronostic vital.

Effet indésirable	Sévérité ^a	Modification de la dose
Allongement de l'intervalle QT	Grade 3	Interrompre le traitement par Gavreto en cas d'intervalles QTc > 500 ms jusqu'au retour de l'intervalle QTc à une valeur < 470 ms. Reprendre le traitement à la même dose si les facteurs de risque responsables de l'allongement de l'intervalle QT sont identifiés et corrigés. Reprendre le traitement à une dose réduite si d'autres facteurs de risque responsables de l'allongement de l'intervalle QT ne sont pas identifiés.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par Gavreto si le patient présente une arythmie mettant en jeu le pronostic vital.
Autres effets indésirables cliniquement pertinents (voir rubrique 4.8)	Grade 3 ou 4	Interrompre le traitement par Gavreto jusqu'à amélioration à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à une dose réduite. Arrêter définitivement le traitement en cas de récurrence d'effets indésirables de grade 4.

^a Effets indésirables classés selon les critères NCI-CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute*), version 4.03

Modifications posologiques en cas d'utilisation avec des inhibiteurs puissants du cytochrome P-450 (CYP) 3A4 ou avec des inhibiteurs de la glycoprotéine-P (P-gp) et des inhibiteurs puissants du CYP3A4 combinés

L'administration concomitante de pralsetinib avec des inhibiteurs puissants connus du CYP3A4 ou avec des inhibiteurs de la P-gp et des inhibiteurs puissants du CYP3A4 combinés doit être évitée (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5). Si une administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inhibiteurs de la P-gp et des inhibiteurs puissants du CYP3A4 combinés ne peut être évitée, la dose actuelle de pralsetinib doit être réduite selon les recommandations indiquées dans le tableau 2. Après arrêt de la prise de l'inhibiteur puissant du CYP3A4 ou de l'inhibiteur de la P-gp et de l'inhibiteur puissant du CYP3A4 combinés pendant 3 à 5 demi-vies d'élimination, le traitement par pralsetinib doit être repris à la dose utilisée avant le début de la prise de l'inhibiteur.

Tableau 2. Modifications posologiques recommandées de Gavreto en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inhibiteurs de la P-gp et des inhibiteurs puissants du CYP3A4 combinés

Dose actuelle de Gavreto	Dose recommandée de Gavreto
400 mg une fois par jour par voie orale	200 mg une fois par jour par voie orale
300 mg une fois par jour par voie orale	200 mg une fois par jour par voie orale
200 mg une fois par jour par voie orale	100 mg une fois par jour par voie orale

Modifications posologiques en cas d'utilisation avec des inducteurs puissants du CYP3A4

L'administration concomitante de pralsetinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5). Si une administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose de pralsetinib doit être augmentée pour doubler la dose actuelle de pralsetinib à partir du jour 7 de l'administration concomitante de pralsetinib avec l'inducteur puissant du CYP3A4. Après arrêt de la prise de l'inducteur puissant du CYP3A4 pendant

au moins 14 jours, le traitement par pralsetinib doit être repris à la dose utilisée avant le début de la prise de l'inducteur.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [CL_{CR}] de 30 à 89 mL/min estimée selon la formule de Cockcroft-Gault). Le pralsetinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CL_{CR} de 15 à 29 mL/min) ou terminale ($CL_{CR} < 15$ mL/min). L'élimination rénale de pralsetinib étant négligeable, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale [LSN] et ASAT $>$ LSN ou bilirubine totale > 1 à 1,5 fois LSN et toute valeur d'ASAT). Le pralsetinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère ; par conséquent, son utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du pralsetinib chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans atteints d'un CBNPC avancé présentant une fusion positive de *RET* n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Gavreto est administré par voie orale. Les patients doivent avaler les gélules entières avec un verre d'eau, à jeun. Ils ne doivent pas manger pendant au moins deux heures avant et au moins une heure après la prise de pralsetinib (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pneumopathie inflammatoire / Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie inflammatoire / pneumopathie interstitielle sévères, menaçant le pronostic vital ou d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par pralsetinib dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). Les patients qui présentaient des symptômes cliniques de pneumopathie inflammatoire / pneumopathie interstitielle ont été exclus des essais cliniques.

Il doit être conseillé aux patients de contacter leur professionnel de santé immédiatement en cas d'apparition de nouveaux symptômes respiratoires ou en cas d'aggravation de symptômes respiratoires existants.

Les patients présentant des symptômes respiratoires aigus ou une aggravation des symptômes respiratoires évocateurs d'une pneumopathie inflammatoire / pneumopathie interstitielle (par exemple, dyspnée, toux et fièvre) doivent être examinés afin d'écartier d'autres causes potentielles. Si la pneumopathie inflammatoire / pneumopathie interstitielle est considérée comme liée au pralsetinib,

l'administration de Gavreto doit être interrompue, poursuivie à dose réduite ou définitivement arrêtée, selon la sévérité de la pneumopathie inflammatoire / pneumopathie interstitielle confirmée (voir rubrique 4.2).

Hypertension artérielle

Une hypertension artérielle a été observée chez des patients traités par pralsetinib lors des essais cliniques (voir rubrique 4.8). L'hypertension artérielle liée au traitement a le plus souvent été prise en charge par des médicaments antihypertenseurs.

Le traitement par Gavreto ne doit pas être débuté chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée. Une hypertension artérielle préexistante doit être correctement contrôlée avant de débiter le traitement par Gavreto. Une surveillance de la tension artérielle est recommandée après une semaine de traitement, puis au moins une fois par mois et selon la situation clinique. Un traitement antihypertenseur doit être instauré ou ajusté au besoin. L'administration de Gavreto doit être interrompue, poursuivie à dose réduite ou définitivement arrêtée selon la sévérité de l'hypertension artérielle observée pendant le traitement par Gavreto (voir rubrique 4.2).

Augmentation des transaminases

Des augmentations sévères des transaminases ont été rapportées chez des patients traités par pralsetinib dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8).

Les taux d'ALAT et d'ASAT doivent être surveillés avant d'initier le traitement par Gavreto, toutes les deux semaines au cours des trois premiers mois de traitement, puis tous les mois et si la situation clinique l'indique. L'administration de Gavreto doit être interrompue, poursuivie à dose réduite ou définitivement arrêtée selon la sévérité de l'augmentation des transaminases observée pendant le traitement par Gavreto (voir rubrique 4.2).

Événements hémorragiques

Des événements hémorragiques sévères, dont certains d'issue fatale, peuvent survenir avec Gavreto. En cas de survenue d'hémorragie sévère récidivante ou mettant en jeu le pronostic vital du patient, le traitement par Gavreto doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des patients traités par Gavreto lors des essais cliniques (voir rubrique 4.8). Par conséquent, avant de débiter le traitement par Gavreto, les patients doivent avoir un intervalle QTc ≤ 470 ms et un bilan électrolytique dans les limites de la normale. Avant de débiter le traitement par Gavreto et pendant la durée du traitement, il conviendra de corriger toutes hypokaliémie, hypomagnésémie, et hypocalcémie. Un électrocardiogramme (ECG) et un bilan électrolytique doivent être réalisés à la fin de la première semaine et à la fin du premier mois de traitement par Gavreto, puis régulièrement, si la situation clinique l'indique, et selon la présence d'autres facteurs de risque (par exemple, diarrhée intercurrente, vomissement, nausée, traitements médicamenteux concomitants).

Le pralsetinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'arythmies cardiaques ou d'allongement de l'intervalle QT ainsi que chez les patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou par des médicaments connus pour être associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc.

Une interruption du traitement, une modification de dose ou un arrêt du traitement par Gavreto peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de Gavreto avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inhibiteurs de la P-gp et des inhibiteurs puissants du CYP3A4 combinés doit être évitée en raison d'un risque d'augmentation de la concentration plasmatique de pralsetinib (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.5).

L'administration concomitante de Gavreto avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée en raison d'un risque de diminution de la concentration plasmatique de pralsetinib (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.5).

Fertilité et grossesse

Durant le traitement par Gavreto et pendant au moins une semaine après l'arrêt du traitement, les patients de sexe masculin dont la partenaire est en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.6).

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par Gavreto. Les patientes doivent utiliser une méthode de contraception non-hormonale hautement efficace tout au long du traitement par pralsetinib car pralsetinib peut rendre inefficaces les contraceptifs hormonaux. Si le recours à une méthode de contraception hormonale ne peut être évité, un préservatif doit être utilisé en association avec la méthode hormonale. Une contraception efficace doit être poursuivie pendant au moins deux semaines après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Contenu en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Les données *in vitro* indiquent que le pralsetinib est essentiellement métabolisé par le CYP3A4 et est transporté par la P-gp. Par conséquent, l'administration concomitante d'inducteurs et d'inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp peut affecter les concentrations plasmatiques de pralsetinib.

Substances actives pouvant avoir un effet sur le pralsetinib

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou inhibiteurs de la P-gp et inhibiteurs puissants du CYP3A4 combinés

L'administration concomitante de pralsetinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des inhibiteurs de la P-gp et des inhibiteurs puissants du CYP3A4 combinés peut augmenter les concentrations plasmatiques du pralsetinib, ce qui est susceptible d'accroître l'incidence et la sévérité des effets indésirables du pralsetinib. L'administration concomitante de 200 mg de pralsetinib une fois par jour avec 200 mg d'itraconazole une fois par jour (un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp) a augmenté la C_{max} du pralsetinib de 84 % et l' $ASC_{0-\infty}$ de 251 %, par rapport à l'administration de pralsetinib seul.

Par conséquent, l'administration concomitante de pralsetinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des inhibiteurs de la P-gp et des inhibiteurs puissants du CYP3A4 combinés (notamment le ritonavir, le saquinavir, la télichromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la nefazodone, le pamplemousse ou les oranges amères (oranges de Séville)) doit être évitée (voir rubrique 4.4). Si une administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inhibiteurs de la P-gp et des inhibiteurs puissants du CYP3A4 combinés ne peut être évitée, la dose de pralsetinib doit être réduite (voir rubrique 4.2).

Inducteurs puissants du CYP3A4

L'administration concomitante de pralsetinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 peut diminuer les concentrations plasmatiques du pralsetinib, ce qui peut réduire l'efficacité du pralsetinib.

L'administration concomitante de 400 mg de pralsetinib en dose unique avec 600 mg de rifampicine une fois par jour (un puissant inducteur du CYP3A4) a diminué la C_{max} du pralsetinib de 30 % et l' $ASC_{0-\infty}$ de 68 %. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, les faibles inducteurs du CYP3A4 ont diminué les expositions au pralsetinib, mais pas de manière cliniquement significative chez les patients présentant un CBNPC.

Par conséquent, l'administration concomitante de pralsetinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (notamment la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) doit être évitée (voir rubrique 4.4). Si une administration concomitante ne peut être évitée, la dose de pralsetinib doit être augmentée (voir rubrique 4.2).

Substrats sensibles du CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 et MATE2-K avec une marge thérapeutique étroite

L'administration concomitante de pralsetinib peut altérer l'exposition de substrats sensibles des enzymes CYP (CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C8) et des transporteurs (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 et MATE2-K). Les médicaments substrats de ces enzymes CYP et transporteurs avec une marge thérapeutique étroite (notamment la ciclosporine, le paclitaxel et la warfarine) doivent être évités.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les femmes et les hommes

Les femmes en âge de procréer doivent être informées que le pralsetinib est susceptible d'avoir des effets délétères pour le fœtus (voir rubrique 5.3).

Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse supervisé par un médecin avant de débiter le traitement par Gavreto.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception non-hormonale hautement efficace au cours du traitement par Gavreto et pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Les hommes dont la partenaire est en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace au cours du traitement par Gavreto et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement par Gavreto.

Il doit être conseillé aux patients de contacter leur professionnel de santé immédiatement en cas de grossesse suspectée ou avérée pendant le traitement par Gavreto.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du pralsetinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Compte tenu de son mécanisme d'action et des observations chez l'animal, le pralsetinib est susceptible d'avoir des effets délétères pour le fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte.

Gavreto ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne justifie le traitement par pralsetinib.

Allaitement

On ignore si le pralsetinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Gavreto et jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets du pralsetinib sur la fertilité.

Les résultats de sécurité non cliniques indiquent que le traitement par pralsetinib peut entraîner une altération de la fertilité (voir rubrique 5.3). Les patients hommes et femmes doivent se renseigner sur la préservation efficace de leur fertilité avant d'initier le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Gavreto a une influence mineure sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. La prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, les patients pouvant présenter une fatigue durant le traitement par Gavreto (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : anémie (47,2 %), augmentation de l'aspartate aminotransférase (46,0 %), neutropénie (43,9 %), constipation (41,9 %), douleur musculo-squelettique (39,8 %), fatigue (37,3 %), leucopénie (35,4 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (33,9 %), et hypertension artérielle (33,0 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient : pneumonie (11,7 %), pneumopathie inflammatoire (5,3 %) et anémie (3,8 %).

Sur la base des données des essais cliniques, une relation exposition-réponse a été observée pour tout effet indésirable de grade 3 ou 4 aux expositions les plus élevées, avec un délai de survenue des effets indésirables plus rapide lorsque l'exposition au pralsetinib augmente.

Des réductions de dose en raison d'effets indésirables ont été nécessaires chez 41,5 % des patients traités par Gavreto. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à des réductions de dose étaient : neutropénie (14,0 %), anémie (8,5 %), lymphopénie (5,3 %), pneumopathie inflammatoire (5,3 %), leucopénie (4,2 %), élévation de la créatine-phosphokinase sanguine (4,0 %), hypertension artérielle (4,0 %), et fatigue (3,8 %).

Un arrêt définitif du traitement en raison d'effets indésirables est survenu chez 8,1 % des patients traités par Gavreto. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt définitif de Gavreto étaient la pneumonie et la pneumopathie inflammatoire (1,9 % chacun).

Tableau des effets indésirables

La tolérance a été évaluée sur une population de 528 patients, dont 281 patients atteints d'un CBNPC avancé, ainsi que des patients atteints d'autres tumeurs solides (y compris un cancer de la thyroïde présentant une fusion positive de *RET* et un cancer médullaire de la thyroïde lié à une mutation du gène *RET*), qui ont été traités avec pralsetinib à une dose initiale de 400 mg, voir rubrique 5.1. Aucune différence cliniquement significative dans le profil de tolérance entre les indications n'a été observée.

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par Gavreto dans l'essai ARROW sont énumérés ci-dessous (tableau 3), selon la terminologie MedDRA des classes de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies en appliquant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence et de sévérité.

Tableau 3. Effets indésirables rapportés chez tous les patients traités par Gavreto à une dose de 400 mg dans l'essai clinique ARROW (N = 528)

Système Organe-Classe (SOC) / Effets indésirables	Catégorie de fréquence	Tous grades %	Grades 3-4 %
Infections et infestations			
Pneumonie ¹	Très fréquent	17,4	10,2
Infection des voies urinaires		12,7	3,8
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie ²	Très fréquent	47,2	17,6
Neutropénie ³		43,9	20,1
Leucopénie ⁴		35,4	8,3
Lymphopénie ⁵		22,3	14,2
Thrombopénie ⁶		18,8	4,7
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypocalcémie	Très fréquent	20,6	3,6
Hyperphosphatémie		17,8	0,2
Hypoalbuminémie		11,6	-
Hypophosphatémie		10,4	5,5
Hyponatrémie		10,2	4,2
Affections du système nerveux			
Trouble du goût ⁷	Très fréquent	15,9	-
Céphalée ⁸		15,7	0,4
Affections vasculaires			
Hypertension artérielle ⁹	Très fréquent	33,0	16,1
Hémorragie ¹⁰		18,8	3,0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux ¹¹	Très fréquent	23,7	0,6
Dyspnée		16,9	2,1
Pneumopathie inflammatoire ¹²		11,6	3,0
Affections gastro-intestinales			
Constipation	Très fréquent	41,9	0,6
Diarrhée		29,4	2,8
Sécheresse buccale		15,9	-
Nausée		15,9	0,2
Douleur abdominale ¹³		15,3	1,3
Vomissements		12,3	1,1
Stomatite ¹⁴	Fréquent	6,8	1,3
Affections hépatobiliaires			
Augmentation de l'aspartate aminotransférase*	Très fréquent	46,0	5,7
Augmentation de l'alanine aminotransférase*		33,9	4,2
Hyperbilirubinémie ¹⁵		13,4	1,3
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée ¹⁶	Très fréquent	17,2	-
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Douleur musculo-squelettique ¹⁷	Très fréquent	39,8	2,1
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine		16,3	6,4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue ¹⁸	Très fréquent	37,3	4,0
Œdème ¹⁹		28,2	0,2
Fièvre		25,2	1,1

Système Organe-Classe (SOC) / Effets indésirables	Catégorie de fréquence	Tous grades %	Grades 3-4 %
Affections cardiaques			
Allongement de l'intervalle QT ²⁰	Fréquent	5,1	0,4
Affections du rein et des voies urinaires			
Augmentation de la créatinine sérique	Très fréquent	22,3	0,4
Investigations			
Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Très fréquent	10,4	1,1

¹ comprend pneumonie, pneumonie à *pneumocystis jirovecii*, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie atypique, infection pulmonaire, pneumonie bactérienne, pneumonie à *Haemophilus influenzae*, pneumonie à influenza, pneumonie à streptocoque, pneumonie à Moraxella, pneumonie à staphylocoque, pneumonie à pseudomonas, pneumonie à mycobactérie atypique, pneumonie à legionella

² comprend anémie, diminution de l'hématocrite, diminution du nombre de globules rouges, diminution de l'hémoglobine, anémie aplasique

³ comprend diminution du nombre de neutrophiles, neutropénie

⁴ comprend diminution du nombre de globules blancs, leucopénie

⁵ comprend lymphopénie, diminution du nombre de lymphocytes

⁶ comprend thrombopénie, diminution du nombre de plaquettes

⁷ comprend agueusie, dysgueusie

⁸ comprend céphalée, céphalée de tension

⁹ comprend hypertension, augmentation de la tension artérielle

¹⁰ comprend 39 termes préférentiels de la SMQ Hémorragie (à l'exception des termes de laboratoire), étroite, avec exclusion des termes liés aux modalités d'administration invasives de médicaments, à une rupture, une coagulopathie intravasculaire disséminée, aux hémorragies traumatiques et aux hémorragies de la grossesse, la naissance ou la période néonatale

¹¹ comprend toux, toux productive

¹² comprend pneumopathie inflammatoire, pneumopathie interstitielle

¹³ comprend douleur abdominale, douleur abdominale haute

¹⁴ comprend stomatite, ulcère aphteux

¹⁵ comprend augmentation de la bilirubine sanguine, hyperbilirubinémie, augmentation de la bilirubine conjuguée, augmentation de la bilirubine sanguine non conjuguée

¹⁶ comprend éruption cutanée, éruption cutanée maculo-papuleuse, dermatite acnéiforme, érythème, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée érythémateuse

¹⁷ comprend douleur thoracique musculo-squelettique, myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités, douleur cervicale, douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, douleur osseuse, douleur rachidienne, raideur musculo-squelettique

¹⁸ comprend asthénie, fatigue

¹⁹ comprend œdème, gonflement du visage, gonflement périphérique, œdème périphérique, œdème du visage, œdème périorbitaire, œdème palpébral, œdème généralisé, gonflement, œdème localisé

²⁰ comprend allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, syndrome du QT long

*de plus, 3,0 % de cas d'augmentation des transaminases ont été rapportés (0,6 % de grades 3-4)

Description d'effets indésirables sélectionnés

Pneumopathie inflammatoire / Pneumopathie interstitielle

Une pneumopathie inflammatoire et une pneumopathie interstitielle sont survenues chez 11,6 % des 528 patients atteints d'un CBNPC ou d'autres tumeurs solides inclus dans l'étude ARROW qui ont été traités avec Gavreto (voir rubrique 4.4). Parmi les patients ayant présenté une pneumopathie inflammatoire / pneumopathie interstitielle, le délai médian de survenue a été de 15,6 semaines.

Des effets indésirables graves de type pneumopathie inflammatoire / pneumopathie interstitielle ont été rapportés chez 5,3 % des patients, dont des événements de grade 3 (2,5 %), de grade 4 (0,6 %) et un événement (0,2 %) d'issue fatale (grade 5).

Dans les études cliniques, la majorité des patients atteints de pneumopathie inflammatoire de grade 1 ou 2 a pu poursuivre le traitement sans récurrence de la pneumopathie inflammatoire / pneumopathie interstitielle après interruption du traitement et réduction de la dose. Une interruption du traitement est

survenue chez 8,9 % des patients, une réduction de la dose chez 5,3 % des patients et un arrêt définitif du traitement chez 1,9 % des patients en raison d'une pneumopathie inflammatoire / pneumopathie interstitielle. Le délai médian de résolution était de 3,7 semaines.

Hypertension artérielle

Une hypertension artérielle (comprenant une augmentation de la tension artérielle) est survenue chez 33,0 % des 528 patients atteints d'un CBNPC ou d'autres tumeurs solides, dont des événements de grade ≤ 2 chez 16,9 % des patients et de grade 3 chez 16,1 % des patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Parmi les patients ayant présenté une hypertension artérielle, le délai médian de survenue était de 2,1 semaines.

Des effets indésirables graves d'hypertension artérielle ont été rapportés chez 1,3 % de l'ensemble des patients (tous étaient des événements de grade 3).

Une interruption du traitement est survenue chez 7,4 % des patients, une réduction de la dose chez 4,0 % des patients et un patient (0,2 %) a nécessité un arrêt définitif du traitement. Le délai médian de résolution était de 3,1 semaines.

Augmentation des transaminases

Une augmentation des ASAT est survenue chez 46,0 % des 528 patients, dont des événements de grade 3 ou 4 chez 5,7 % des patients. Une augmentation des ALAT est survenue chez 33,9 % des patients, dont des événements de grade 3 ou 4 chez 4,2 % des patients. Le délai médian de la première survenue de l'augmentation des ASAT était de 2,1 semaines et de l'augmentation des ALAT était de 3,1 semaines.

Des effets indésirables graves d'augmentation des ASAT et des ALAT ont été rapportés, chacun, chez 0,6 % de l'ensemble des patients.

Une interruption du traitement en raison d'une augmentation des ASAT ou ALAT est survenue respectivement chez 4,4 % et 3,4 % des patients, et une réduction de la dose a été réalisée chez 1,3 % des patients pour ces deux événements. Aucun des patients n'a nécessité un arrêt définitif du traitement. Le délai médian de résolution de l'augmentation des ASAT et ALAT était respectivement de 5,3 et 4,1 semaines.

Événements hémorragiques

Des événements hémorragiques sont survenus chez 18,8 % des 528 patients, dont des événements de grade 3 chez 2,8 % des patients, et un événement de grade 4 ou d'issue fatale (grade 5) survenus chacun chez un patient (0,2 %).

Des effets indésirables graves d'hémorragie ont été rapportés chez 3,2 % des patients.

Quatorze patients (2,7 %) ont nécessité une interruption du traitement et une réduction posologique ou un arrêt définitif du traitement en raison d'une hémorragie, survenant chacune chez un patient.

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT est survenu chez 5,1 % des 528 patients atteints de CBNPC ou d'autres tumeurs solides. Chez 2 patients (0,4 %), l'événement a été évalué comme grave. La majorité des patients a présenté des événements non sévères, c'est-à-dire de grade 1 chez 21 patients (4,0 %) et de grade 2 chez 4 patients (0,8 %). Deux patients (0,4 %) ont présenté des événements d'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme de grade 3, qui se sont tous deux résolus. Aucun cas d'allongement de l'intervalle QT menaçant le pronostic vital ou d'issue fatale n'a été rapporté. Chez 3 patients (0,6 %), l'événement était non résolu au moment du recueil des données. Des réductions de dose ou des interruptions de traitement ont été nécessaires pour deux patients qui ont présenté un

allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. Aucun événement d'allongement de l'intervalle QT n'a conduit à l'arrêt définitif du traitement par pralsetinib.

Infections

Des infections ont été fréquemment rapportées chez 57,2 % des 528 patients pendant une durée médiane de traitement de 9,5 mois. Les termes préférentiels suivants ont le plus fréquemment (> 10 %) été rapportés : pneumonie et infection des voies urinaires (14,2 % et 12,7 %, respectivement). Les infections étaient majoritairement légères (grade 1 ou 2) et se sont résolues. Une infection sévère (grade \geq 3) est survenue chez 23,5 % des patients (avec des événements d'issue fatale rapportés chez 1,9 % des patients).

Les infections rapportées comme graves sont survenues chez 24,2 % des patients. Les termes préférentiels les plus fréquents (> 2 %) rapportant une infection grave étaient la pneumonie (9,8 %), suivie de l'infection des voies urinaires (3,4 %) puis du sepsis (2,8 %). Chez la majorité des patients ayant présenté un sepsis, une pneumonie ou une infection des voies urinaires a été rapportée de façon concomitante.

Une interruption du traitement en raison d'une infection est survenue chez 19,5 % des patients (principalement liée aux termes préférentiels suivants : pneumonie [6,8 %] et infection des voies urinaires [2,7 %]). Une réduction de la dose en raison d'infections a été nécessaire chez 3,2 % des patients (principalement liée au terme préférentiel de pneumonie [1,9 %]). Un arrêt définitif du traitement en raison d'infections a été nécessaire chez 3,4 % des patients (principalement lié au terme préférentiel de pneumonie [1,7 %]).

Patients âgés

Dans l'étude ARROW (N = 528), 37,8 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus. Par rapport aux patients plus jeunes (< 65 ans), davantage de patients âgés de 65 ans et plus ont signalé des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement (25,8 % contre 13,4 %). Parmi les événements fréquemment rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients âgés (\geq 65 ans), la plus grande différence par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans a été observée pour l'hypertension artérielle. Cependant, il est attendu que l'hypertension artérielle survienne plus fréquemment dans la population âgée. Les patients plus âgés ont signalé plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus par rapport aux patients plus jeunes (87,1 % contre 72,3 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration- voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques avec le pralsetinib. La dose maximale de pralsetinib étudiée cliniquement est de 600 mg par voie orale une fois par jour. Les effets indésirables observés à cette dose étaient cohérents avec le profil de sécurité d'emploi à 400 mg une fois par jour (voir rubrique 4.8).

Traitement

Il n'existe pas d'antidote connu au surdosage de Gavreto. En cas de suspicion de surdosage, le traitement par Gavreto doit être interrompu et des soins symptomatiques doivent être instaurés. Compte tenu du grand volume de distribution du pralsetinib et de son fort taux de liaison aux protéines, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative du pralsetinib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC: L01EX23.

Mécanisme d'action

Le pralsetinib est un inhibiteur puissant de protéine kinase qui cible de manière sélective les fusions oncogènes de *RET* (KIF5B-*RET* et CCDC6-*RET*). Dans le CBNPC, les fusions de *RET* sont l'un des principaux facteurs oncogènes. *In vitro*, le pralsetinib a inhibé plusieurs fusions oncogènes de *RET* de manière plus puissante que les kinases hors-cible à des concentrations cliniquement significatives (par exemple, sélectivité 81 fois supérieure par rapport au VEGFR2). Le pralsetinib a montré une activité antitumorale dans des cellules en culture et des modèles animaux d'implantation tumorale représentant de nombreux types de tumeurs présentant des fusions oncogènes de *RET* (KIF5B-*RET*, CCDC6-*RET*).

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QT par le pralsetinib a été évalué chez 34 patients présentant des tumeurs solides présentant des fusions positives de *RET* traités à la dose de 400 mg une fois par jour lors d'une sous-étude formelle des données d'ECG.

Chez les patients traités par pralsetinib dans l'étude ARROW, un allongement de l'intervalle QT a été rapporté (voir rubrique 4.8). Par conséquent, une interruption ou une adaptation du traitement peuvent être nécessaires chez les patients traités par pralsetinib (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.4).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Gavreto a été étudiée chez des patients présentant un CBNPC avancé présentant une fusion positive de *RET* dans l'étude clinique de phase I/II BLU-667-1101 (ARROW), multicohorte, multicentrique, non randomisée, menée en ouvert. L'étude a inclus dans des cohortes distinctes, des patients atteints d'un CBNPC avancé présentant une fusion positive de *RET* dont la maladie avait progressé après une chimiothérapie à base de platine ainsi que des patients dont la maladie avait progressé après un traitement antérieur autre qu'un traitement à base de platine ou qui étaient naïfs de traitement systémique. L'étude était en cours au moment de l'autorisation de mise sur le marché.

Tous les patients présentant un CBNPC devaient avoir une maladie localement avancée ou métastatique mesurable selon les critères RECIST (*Response Evaluable Criteria in Solid Tumours*) version 1.1. (v1.1) et une fusion de *RET* déterminée par un test local (séquençage de nouvelle génération (NGS), hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), ou une autre méthode). Les patients présentant des métastases asymptomatiques du système nerveux central (SNC), y compris les patients ayant utilisé des doses stables ou décroissantes de stéroïdes dans les 2 semaines précédant l'entrée dans l'étude, ont été inclus. Le protocole de l'étude excluait les patients présentant une altération principale d'un facteur oncogénique connu autre que les fusions *RET*, les patients ayant des antécédents de syndrome du QT long ou de torsades de pointes ou des antécédents familiaux de syndrome du QT long, une pneumopathie inflammatoire cliniquement symptomatique et toute autre affection médicale antérieure ou en cours cliniquement importante qui pouvait affecter la sécurité du patient.

Le critère principal d'évaluation d'efficacité était le taux de réponse globale (ORR, *overall response rate*) selon les critères RECIST v1.1, évalué par une revue centralisée indépendante en aveugle (BICR, *Blinded Independent Central Review*). Les critères secondaires d'évaluation d'efficacité étaient la

durée de la réponse (DOR, *duration of response*), la survie sans progression (PFS, *progression free survival*) et la survie globale (OS, *overall survival*).

Population globale CBNPC présentant une fusion positive de RET

La population évaluable pour l'efficacité a inclus 233 patients atteints d'un CBNPC avancé présentant une fusion positive de *RET* traités à une dose initiale de 400 mg par voie orale une fois par jour dont 75 patients qui étaient naïfs de traitement et 136 patients qui avaient été préalablement traités par une chimiothérapie à base de platine. À la dernière date de recueil des données, le suivi médian était de 17,1 mois.

Les données démographiques des 233 patients étaient : 52,4 % de femmes, 51,9 % de type caucasien, 39,5 % de type asiatique, 3,9 % de type hispanique ou latino-américain, l'âge médian était de 60,0 ans (intervalle : 26 à 87 ans) avec 37,8 % de patients âgés de 65 ans et plus. La majorité des patients présentait un indice de performance ECOG à l'inclusion de 0 (33,5 %) ou de 1 (63,9 %), avait une maladie métastatique (97,4 %), n'avait jamais fumé (62,2 %) ou était d'anciens fumeurs (33,5 %) et présentait un adénocarcinome (96,1 %). Des antécédents de métastases cérébrales ont été observés chez 37,3 % des patients. Les patients précédemment traités par une chimiothérapie à base de platine (N = 136) ont reçu une médiane de 2 lignes de traitement antérieur (intervalle de 1 à 8). En plus de la chimiothérapie à base de platine, 40,4 % des patients ont reçu un traitement par inhibiteurs de PD-1 / PD-L1, 27,9 % des patients ont reçu un traitement par inhibiteurs multikinase (MKIs) et 47,8 % des patients ont préalablement été traités par radiothérapie. 21,3 % des patients naïfs de traitement systémique (N = 75) ont préalablement été traités par radiothérapie. Des fusions de *RET* ont été détectées chez 79,4 % des patients par NGS (42,9 % d'échantillons de tumeurs ; 15,9 % d'échantillons de sang ou de plasma ; 20,6 % inconnus), 18,0 % par FISH et 2,6 % par d'autres méthodes. Les partenaires de fusion de *RET* les plus fréquents étaient KIF5B (70,4 %) et CCD6 (17,6 %).

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 4. Le délai médian d'obtention d'une première réponse était de 1,8 mois (intervalle : 0,9 – 11,4 mois) pour la population globale, ainsi que pour les patients préalablement traités par chimiothérapie à base de platine (intervalle : 1,3 – 11,4 mois) et pour les patients naïfs de traitement (intervalle : 0,9 – 6,1 mois).

Tableau 4 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de CBNPC avancé présentant une fusion positive de *RET* (ARROW) (population d'efficacité)

Critère d'évaluation d'efficacité	Population globale (N = 233)	Patients précédemment traités par chimiothérapie à base de platine (N = 136)	Patients précédemment traités par un traitement systémique sans platine (N = 22)	Patients naïfs de traitement (N = 75)
Taux de réponse objective (ORR) ^a (IC à 95 %)	64,4 % (57,9 % ; 70,5 %)	58,8 % (50,1 % ; 67,2 %)	72,7 % (49,8 % ; 89,3 %)	72,0 % (60,4 % ; 81,8 %)
Réponse complète, n (%)	11 (4,7)	7 (5,1)	0	4 (5,3)
Réponse partielle, n (%)	139 (59,7)	73 (53,7)	16 (72,7)	50 (66,7)
Durée de la réponse (DOR)	N = 150	N = 80	N = 16	N = 54
DOR, médiane en mois, (IC à 95 %)	22,3 (14,7 ; NA)	22,3 (15,1 ; NA)	NA (9,2 ; NA)	NA (9,0 ; NA)
Patients avec une DOR ≥ 6 mois ^b , %	68,0 %	73,8 %	81,3 %	55,6 %

NA = non atteint

^a Taux de réponse objective confirmé évalué par BICR

^b Calculé en utilisant la proportion de répondeurs avec une durée de réponse observée d'au moins 6 mois ou plus

Le taux de réponse objective et la durée de réponse médiane pour les 233 patients atteints de CBNPC avancé présentant une fusion positive de *RET* dans la population d'efficacité était de 64,4 % (IC à 95 % : 57,9 – 70,5) et de 22,3 mois (IC à 95% : 14,7 – NA), respectivement.

Aucune différence cliniquement significative d'efficacité n'a été observée chez les patients présentant un partenaire de fusion KIF5B ou CCDC6. Les taux de réponse évalués par BICR étaient : ORR = 67,7 % (IC à 95 % : 59,9 – 74,8) chez 164 patients avec un partenaire de fusion KIF5B ; et ORR = 68,3 % (IC à 95 % : 51,9 – 81,9) chez 41 patients avec un partenaire de fusion CCDC6.

L'ORR intracrânien évalué par BICR était de 70,0 % (IC à 95 % : 34,8 – 93,3) chez 10 patients évaluables avec des métastases cérébrales à l'inclusion, dont 3 patients avec une réponse complète. Une diminution de la taille de la lésion cérébrale cible a été observée chez tous les patients.

Population âgée

Dans l'étude ARROW (N = 528), 37,8 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus. Il n'a pas été observé de différences globales de pharmacocinétique, de sécurité ou d'efficacité par comparaison avec les patients plus jeunes.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Gavreto dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer du poumon (cancer bronchique à petites cellules et non à petites cellules) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation de mise sur le marché « conditionnelle »

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La C_{max} et l'ASC du pralsetinib ont augmenté de manière incohérente sur l'intervalle de doses allant de 60 mg à 600 mg une fois par jour (de 0,15 à 1,5 fois la dose recommandée). La pharmacocinétique était linéaire dans l'intervalle de doses allant de 200 à 400 mg chez des volontaires sains. Les concentrations plasmatiques de pralsetinib ont atteint l'état d'équilibre au bout de 3 à 5 jours.

À la dose recommandée de 400 mg une fois par jour à jeun, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre du pralsetinib était de 2 830 ng/mL et l'aire sous la courbe moyenne de la concentration en fonction du temps (ASC_{0-24h}) à l'état d'équilibre était de 43 900 h•ng/mL. Le rapport d'accumulation moyen était d'environ 2 fois après administration répétée.

Absorption

Le délai moyen d'obtention de la concentration maximale (T_{max}) était compris entre 2,0 et 4,0 heures après des doses uniques comprises entre 60 mg et 600 mg de pralsetinib (de 0,15 à 1,5 fois la dose recommandée autorisée). La biodisponibilité absolue du pralsetinib n'a pas été déterminée.

Effet des aliments

Après l'administration d'une dose unique de 200 mg de Gavreto avec un repas riche en graisses (environ 800 à 1 000 calories avec 50 à 60 % de calories provenant des lipides), la C_{max} moyenne (IC à 90 %) du pralsetinib a été augmentée de 104 % (65 % ; 153 %), l' $ASC_{0-\infty}$ moyenne (IC à 90 %) a été augmentée de 122 % (96 % ; 152 %) et le T_{max} médian a été retardé de 4 à 8,5 heures par rapport aux conditions de jeûne.

Distribution

Le volume de distribution apparent moyen du pralsetinib est de 3,8 L/kg (268 L). La liaison aux protéines plasmatiques du pralsetinib est de 97,1 % et elle est indépendante de la concentration. Le rapport sang/plasma est de 0,6 à 0,7.

Biotransformation

Le pralsetinib est principalement métabolisé par le CYP3A4, l'UGT1A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2D6 et le CYP1A2 *in vitro*.

Après l'administration d'une dose orale unique d'environ 310 mg de pralsetinib radiomarqué à des sujets sains, des métabolites du pralsetinib obtenus par oxydation (M531, M453, M549b) et glucuronidation (M709) étaient détectés en petite quantité ou sous forme de traces (~ 5 %).

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du pralsetinib était de 14,7 heures après une dose unique de 400 mg (la dose recommandée) de pralsetinib, et de 22,2 heures après plusieurs doses de 400 mg de pralsetinib.

La clairance orale apparente moyenne à l'état d'équilibre du pralsetinib (CL/F) est de 9,1 L/h.

Après l'administration d'une dose orale unique de pralsetinib radiomarqué à des sujets sains, 72,5 % de la dose radioactive était récupérée dans les selles (66 % sous forme inchangée) et 6,1 % dans l'urine (4,8 % sous forme inchangée).

Interactions avec les substrats du CYP

Des études *in vitro* indiquent que le pralsetinib est un inhibiteur temps-dépendant du CYP3A4 / 5 à des concentrations cliniquement pertinentes. Le pralsetinib peut potentiellement inhiber ou induire les CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4 / 5 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Interactions avec les protéines de transport

Des études *in vitro* indiquent que le pralsetinib peut potentiellement inhiber la P-gp, la BCRP, l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OAT1, la MATE1 et la MATE2-K à des concentrations cliniquement pertinentes. Le pralsetinib est un substrat de la P-gp (voir rubrique 4.5).

Études *in vitro* avec des transporteurs de médicaments

Des études *in vitro* indiquent que le pralsetinib peut être un substrat potentiel de la glycoprotéine-P (P-gp) et de la BCRP à des concentrations cliniquement pertinentes.

Populations particulières

Il n'a pas été observé de différences cliniquement pertinentes de pharmacocinétique du pralsetinib en fonction de l'âge (de 19 à 87 ans), du sexe, de l'origine ethnique (caucasienne, afro-américaine ou asiatique), du poids (de 34,9 à 128 kg), de l'insuffisance rénale légère à modérée (CL_{CR} 30 à 89 mL/min estimée par la formule de Cockcroft-Gault) ou de l'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq LSN et ASAT $>$ LSN ou bilirubine totale $>$ 1 à 1,5 fois la LSN et toute valeur d'ASAT). L'effet de l'insuffisance rénale sévère (CL_{CR} 15 à 29 mL/min), de l'insuffisance rénale terminale (CL_{CR} $<$ 15 mL/min), ou d'une insuffisance hépatique modérée à sévère (bilirubine totale $>$ 1,5 fois LSN et toute valeur d'ASAT) sur la pharmacocinétique du pralsetinib est inconnu (voir rubrique 4.2). Par conséquent, aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les populations particulières mentionnées ci-dessus.

5.3 Données de sécurité préclinique

Études de toxicité à doses répétées

Au cours des études menées chez le rat et le singe cynomolgus sur une période allant jusqu'à 13 semaines, les principales toxicités observées à des expositions similaires aux expositions humaines à l'état d'équilibre (ASC) à une dose de 400 mg une fois par jour chez des patients atteints d'un CBNPC avancé incluaient une dysplasie physique chez le rat (2 fois la marge) et des effets hématologiques (1 fois la marge) chez les deux espèces. Les autres effets indésirables observés à des expositions plus élevées incluaient des modifications dégénératives des organes reproducteurs mâles et femelles (2 fois la marge) et des augmentations du phosphore sanguin avec une minéralisation correspondante dans les tissus mous chez le rat (\geq 2 fois la marge), ainsi qu'une hémorragie myocardique chez le rat (4,4 fois la marge). Une augmentation de la tension artérielle a été observée chez le rat après une dose unique de 25 mg/kg (2 fois la marge). La dose sans effet nocif observable (NOAEL) du pralsetinib dans les études de 13 semaines était de 10 mg/kg/jour chez les deux espèces, ce qui correspond à des marges d'exposition (ASC) d'une fois l'exposition humaine.

En ce qui concerne l'exposition locale et la toxicité, il n'y avait aucun signe de perturbations gastro-intestinales chez l'une ou l'autre des espèces jusqu'à la dose NOAEL de 10 mg/kg (0,9 fois la marge d'exposition humaine). À des doses plus élevées chez le singe, des ulcérations gastro-intestinales et des hémorragies ont été observées.

Embryotoxicité / Tératogenité

Dans une étude de développement embryo-fœtal, l'administration du pralsetinib chez le rat pendant la période d'organogenèse était tératogène et embryotoxique à des expositions inférieures à l'exposition clinique humaine (ASC) à l'état d'équilibre à une dose de 400 mg une fois par jour. Des malformations, y compris des anomalies viscérales (principalement rénales et urétérales) et squelettiques (vertèbres, côtes, cartilage costal et anomalies centrales vertébrales) ont été observées à environ 0,2 fois l'exposition humaine. Une perte post-implantation est survenue à 0,5 fois l'exposition humaine et son incidence a augmenté de 100 % à 1,5 fois l'exposition humaine.

Toxicité sur la reproduction

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce menée chez des rats mâles traités accouplés à des rates traitées, le pralsetinib n'a pas eu d'effet sur les performances d'accouplement des mâles et des femelles ni sur la capacité de gestation des femelles. Cependant, conformément aux résultats de l'étude de toxicologie du développement embryo-fœtal, des pertes post-implantatoires ont été observées à des doses aussi faibles que 5 mg/kg (environ 0,3 fois l'exposition humaine (ASC) à la dose clinique de 400 mg selon les données toxico-cinétiques issues de l'étude toxicologique de 13 semaines chez le rat). À la dose de 20 mg/kg (environ 2,5 à 3,6 fois l'exposition humaine), 82 % des rates avaient des portées totalement résorbées, avec 92 % de perte post-implantation (résorptions précoces).

Dans une étude de toxicologie à dose répétée de 13 semaines, les rats mâles présentaient des preuves microscopiques de dégénérescence/atrophie tubulaire dans les testicules avec des débris cellulaires secondaires et une réduction du sperme dans la lumière de l'épididyme, ce qui était corrélé avec des poids moyens plus faibles des testicules et des épидидymes et l'observation macroscopique de testicules petits et mous. Les rates présentaient une dégénérescence du corps jaune dans l'ovaire. Pour les deux sexes, ces effets ont été observés à des doses de pralsetinib ≥ 10 mg/kg/jour, soit environ 0,9 fois l'exposition humaine basée sur l'ASC à la dose clinique de 400 mg.

Aucun effet n'a été observé dans les organes reproducteurs lors d'une étude de toxicologie à dose répétée de 13 semaines chez le singe à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (environ 1 fois l'exposition humaine à la dose de 400 mg une fois par jour).

Génotoxicité et carcinogénité

Le pralsetinib n'était pas mutagène *in vitro* dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) et était négatif à la fois dans le test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cultures de lymphocytes humains et dans le test du micronoyau *in vivo* sur la moelle osseuse de rat.

Aucune étude de carcinogénité n'a été menée avec le pralsetinib.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Hypromellose
Cellulose microcristalline
Amidon prégélatinisé
Hydrogénocarbonate de sodium
Acide citrique
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Bleu brillant FCF (E133)
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression

Shellac
Propylène glycol (E1520)
Hydroxyde de potassium
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène de haute densité (PEHD) muni d'un système de sécurité enfant (polypropylène), d'un feuillet en aluminium scellé par induction et d'un dessicant en sachet (gel de silice).

Tailles de conditionnement : 60, 90 ou 120 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 novembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché conditionnelle ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du pralsetinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une fusion positive de <i>RET</i> , le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats des patients évaluables pour l'efficacité (environ 116 patients atteints d'un CBNPC naïfs de traitement, et davantage de données de suivi des 136 patients atteints d'un CBNPC ayant précédemment reçu un traitement à base de platine) de l'étude BLU-667-1101, une étude de phase 1/2 évaluant le pralsetinib chez des patients atteints d'un cancer de la thyroïde, d'un CBNPC et d'autres tumeurs solides à un stade avancé.	31 décembre 2022
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du pralsetinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une fusion positive de <i>RET</i> , le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'étude BLU-667-2303, une étude de phase 3 randomisée en ouvert comparant le pralsetinib versus traitement de référence dans le traitement de première ligne du CBNPC métastatique présentant une fusion positive de <i>RET</i> .	31 décembre 2026

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gavreto 100 mg gélules
pralsetinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 100 mg de pralsetinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules
90 gélules
120 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le sachet dessicant présent dans le flacon

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

gavreto 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gavreto 100 mg gélules
pralsetinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 100 mg de pralsetinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules
90 gélules
120 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le sachet dessicant présent dans le flacon

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Logo Roche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Gavreto 100 mg gélules pralsetinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Gavreto et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Gavreto
3. Comment prendre Gavreto
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Gavreto
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Gavreto et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Gavreto

Gavreto est un médicament contre le cancer qui contient la substance active pralsetinib.

Dans quels cas Gavreto est-il utilisé

Gavreto est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon à un stade avancé appelé « cancer bronchique non à petites cellules » (« CBNPC ») qui présente un réarrangement spécifique dans un gène appelé « *RET* » (de l'anglais « *REarranged during Transfection* ») si vous n'avez pas été précédemment traité par un autre médicament inhibiteur de *RET*.

Comment agit Gavreto

Chez les patients dont le cancer est dû à une altération du gène *RET*, la modification du gène a pour résultat la fabrication d'une protéine anormale appelée protéine de fusion de *RET*, qui peut conduire à une croissance cellulaire non contrôlée et à un cancer. Gavreto empêche l'action des protéines de fusion de *RET* et peut aider à ralentir ou à stopper la croissance de votre cancer du poumon. Il peut aussi aider à réduire le volume de la tumeur.

Si vous avez des questions sur le mode d'action de Gavreto ou les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, demandez à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Gavreto ?

Ne prenez jamais Gavreto

- si vous êtes allergique au pralsetinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Gavreto.

- si vous avez des antécédents de problèmes pulmonaires ou respiratoires autres que votre cancer du poumon.
- si vous avez une tension artérielle élevée
- si vous avez des problèmes de foie
- si vous avez déjà eu des problèmes de saignement

Gavreto peut provoquer des effets indésirables, que vous devez signaler immédiatement à votre médecin. Ils incluent :

- **inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire).** Gavreto peut provoquer un gonflement (inflammation) sévère des poumons, pouvant menacer le pronostic vital ou conduire au décès pendant le traitement. Les signes peuvent être similaires à ceux de votre cancer du poumon. Informez votre médecin immédiatement si vous constatez des signes nouveaux ou une aggravation de signes existants, notamment des difficultés à respirer, un essoufflement, ou une toux avec ou sans expectorations ou une fièvre.
- **tension artérielle élevée (hypertension artérielle).** Gavreto peut augmenter le risque de survenue d'une tension artérielle élevée. Votre médecin surveillera votre tension artérielle avant de commencer le traitement, puis après 1 semaine de traitement et par la suite si nécessaire. Si vous avez une tension artérielle élevée qui n'est pas bien contrôlée par des médicaments antihypertenseurs, veuillez consulter votre médecin car il est important de vous assurer que votre tension artérielle soit contrôlée avant de commencer le traitement par Gavreto.
- **lésions au foie (augmentation des transaminases).** Votre médecin effectuera des tests sanguins avant de commencer le traitement, puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de votre traitement et par la suite si nécessaire. Ceci permet de vérifier que vous n'avez pas de problèmes hépatiques pendant le traitement par Gavreto. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des signes suivants : coloration jaune de votre peau ou du blanc de vos yeux, douleur à droite de votre estomac, urines foncées, démangeaisons de la peau, sensation de faim diminuée, nausées ou vomissements, sensation de fatigue, saignements ou apparition d'ecchymoses (bleus) plus facilement que la normale.
- **problèmes hémorragiques.** Des saignements graves peuvent survenir pendant le traitement par Gavreto. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants : vomissements de sang ou vomissements ressemblant à du marc de café, crachats de sang ou de caillots de sang, urines roses ou brunes, selles rouges ou noires (ressemblant à du goudron), saignement inhabituel ou ecchymoses (bleus) sur la peau, saignements menstruels plus abondants que la normale, saignement vaginal inhabituel, saignements de nez fréquents, somnolence ou difficulté à rester éveillé.
- **anomalies à l'électrocardiogramme (ECG).** Gavreto peut provoquer des anomalies à l'ECG. Un ECG sera réalisé avant et pendant votre traitement par Gavreto. Si vous avez des étourdissements ou des palpitations, prévenez votre médecin car cela peut être un symptôme d'anomalies à l'ECG.

Surveillez l'apparition de ces signes pendant la prise de Gavreto. Voir « Effets indésirables » à la rubrique 4 pour plus d'informations.

Enfants et adolescents

Gavreto n'a pas été étudié chez les enfants ou les adolescents. Ne donnez pas ce médicament aux enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Gavreto

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Gavreto peut perturber le mécanisme d'action d'autres médicaments, qui eux-mêmes peuvent perturber le mécanisme d'action de Gavreto.

Informez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Gavreto si vous prenez l'un des médicaments suivants :

Les médicaments suivants peuvent augmenter la concentration de Gavreto dans le sang :

- médicaments utilisés pour traiter le SIDA/VIH (par exemple, ritonavir, saquinavir)
- médicaments utilisés pour traiter les infections. Ils incluent les médicaments contre les infections fongiques (antifongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole) et les médicaments contre certains types d'infections bactériennes (antibiotiques comme la télichromycine)
- néfazodone, un médicament utilisé pour traiter la dépression

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité de Gavreto :

- médicaments utilisés pour stopper les crises convulsives (antiépileptiques, comme la phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital)
- médicaments utilisés contre la tuberculose (par exemple, rifampicine, rifabutine)
- millepertuis, un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression

Gavreto peut perturber le mécanisme d'action d'autres médicaments, y compris :

- ciclosporine
- paclitaxel
- warfarine

D'autres médicaments, non cités ci-dessus, peuvent également interagir avec Gavreto.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

Gavreto avec des aliments et des boissons

Vous devez éviter de boire du jus de pamplemousse ou de manger du pamplemousse ou des oranges amères (oranges de Séville) pendant le traitement par Gavreto.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Contraception chez la femme

Vous devez éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par ce médicament. Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une contraception hautement efficace (par exemple, une double contraception barrière telle que le préservatif et le diaphragme) pendant le traitement et pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement. Gavreto peut réduire l'efficacité des méthodes contraceptives hormonales (par exemple, la pilule contraceptive) ; par conséquent, les contraceptifs hormonaux ne peuvent pas être considérés comme très efficaces. Si la contraception hormonale ne peut être évitée, elle doit être utilisée en association avec un préservatif.

Contraception chez l'homme

Les hommes dont la partenaire est en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 1 semaine après la fin du traitement.

Renseignez-vous auprès de votre médecin sur les méthodes de contraception adéquates pour vous et votre partenaire.

Grossesse

Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse, sauf si cela est absolument nécessaire. Évitez de débiter une grossesse pendant le traitement avec ce médicament, car il peut être nocif pour votre enfant à naître. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels de la prise de Gavreto pendant la grossesse.

Votre médecin peut vérifier que vous n'êtes pas enceinte avant de démarrer le traitement par ce médicament.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ignore si Gavreto passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ce médicament et pendant au moins 1 semaine suivant la prise de la dernière dose. Discutez avec votre médecin de la meilleure manière de nourrir votre bébé pendant cette période.

Fertilité

Il est possible que ce médicament affecte de manière permanente votre capacité à avoir des enfants. Il est recommandé de discuter avec un médecin de la préservation de votre sperme ou de vos ovules avant d'utiliser Gavreto.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Gavreto peut affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Gavreto peut provoquer une sensation de fatigue. Si cela se produit, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines lourdes jusqu'à ce que vos symptômes disparaissent. Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire ou utiliser des machines.

Gavreto contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Gavreto

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de 400 mg (4 gélules) à prendre par voie orale une fois par jour.

En cas de survenue d'effets indésirables, il est possible que votre médecin modifie votre dose ou arrête temporairement ou définitivement le traitement. Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas la prise de Gavreto en l'absence d'instructions de votre médecin.

Gavreto est destiné à être administré par voie orale. Avalez les gélules entières avec un verre d'eau, à jeun. Vous ne devez pas manger pendant au moins deux heures avant et au moins une heure après la prise de Gavreto.

Si vous vomissez après avoir pris une dose de Gavreto, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez votre dose normale de Gavreto le lendemain.

Si vous avez pris plus de Gavreto que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris trop de gélules, parlez-en à votre médecin immédiatement. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Gavreto

Si vous avez oublié de prendre une dose de Gavreto, prenez-la dès que vous y pensez le jour même. Prenez votre dose habituelle de Gavreto le lendemain.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables les plus graves

Certains effets indésirables peuvent être graves. Informez votre médecin immédiatement si vous présentez l'effet indésirable suivant (voir aussi à la rubrique 2) :

- Apparition nouvelle ou aggravation de difficultés respiratoires, d'un essoufflement ou d'une toux avec ou sans expectorations, ou de fièvre
- Tension artérielle élevée
- Coloration jaune de votre peau ou du blanc de vos yeux, douleur à droite de votre estomac, urines foncées, démangeaisons de la peau, sensation de faim diminuée, nausées ou vomissements, sensation de fatigue, saignements ou apparition d'ecchymoses (bleus) plus facilement que la normale (signes potentiels de problèmes de foie)
- Saignements avec des symptômes tels que crachat de sang en toussant

Autres effets indésirables :

Informez votre médecin ou pharmacien si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10)

- Infection pulmonaire
- Infection de la vessie
- Analyse de sang mettant en évidence une diminution des globules rouges
- Analyse de sang mettant en évidence une diminution d'un type de globules blancs (par exemple neutrophiles, lymphocytes etc.)
- Diminution du taux de plaquettes
- Analyse de sang mettant en évidence une augmentation ou une diminution des quantités de sels minéraux du sang
- Modification du goût
- Maux de tête
- Augmentation de la tension artérielle
- Saignements
- Inflammation des poumons
- Toux

- Essoufflement
- Constipation
- Diarrhée
- Sécheresse affectant les yeux, la bouche et la peau
- Douleur abdominale (maux de ventre)
- Vomissements
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux
- Éruption cutanée
- Douleur osseuse ou musculaire
- Manque d'énergie
- Gonflements (par exemple, des pieds, des chevilles, du visage, des yeux, des articulations)
- Fièvre
- Analyses de sang mettant en évidence une altération des quantités d'une substance produite par le foie (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, phosphatases alcalines, bilirubine)
- Analyse de sang mettant en évidence une augmentation du taux d'une substance importante pour l'évaluation de la fonction rénale (créatinine)
- Analyse de sang mettant en évidence une augmentation du taux d'une enzyme importante pour l'évaluation de la fonction musculaire (créatine phosphokinase)

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Gonflement douloureux et plaies dans la bouche
- Allongement de l'intervalle QT sur votre ECG

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité d'emploi du médicament.

5. Comment conserver Gavreto

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et le carton extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous constatez que le flacon est endommagé ou présente des signes d'effraction.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Gavreto

- La substance active est le pralsetinib. Chaque gélule contient 100 mg de pralsetinib.
- Les autres composants sont :
 - La gélule contient : hypromellose, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, hydrogénocarbonate de sodium, acide citrique et stéarate de magnésium (voir la rubrique 2 « Gavreto contient du sodium »).
 - L'enveloppe de la gélule contient : bleu brillant FCF (E133), hypromellose et dioxyde de titane (E171).
 - L'encre d'impression contient : shellac, propylène glycol (E1520), hydroxyde de potassium et dioxyde de titane (E171).

Comment se présente Gavreto et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Gavreto 100 mg sont des gélules opaques bleu clair portant l'inscription « BLU-667 » imprimée sur le corps de la gélule et « 100 mg » sur la coiffe, à l'encre blanche.

Gavreto est disponible en flacon en plastique muni d'un système de sécurité enfant contenant 60, 90 ou 120 gélules et un dessicant en sachet. Chaque carton contient un flacon.

Conserver le dessicant en sachet dans le flacon. Cet agent dessicant est un matériau absorbant l'humidité conditionné dans un petit sachet afin de protéger les gélules de l'humidité. Ne pas avaler le dessicant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>