

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr **GAVRETO**[®]

gélules de pralsétinib

Gélules à 100 mg de pralsétinib, voie orale

Inhibiteur de protéine kinase (L01EX)

GAVRETO indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé non résecable ou métastatique et positif pour la fusion du gène *RET* (*Rearranged During Transfection*)

bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester ses bienfaits cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. Pour des renseignements supplémentaires concernant GAVRETO, veuillez consulter la section du site Web de Santé Canada portant sur les Avis de conformité avec conditions pour les médicaments et produits de santé : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions>.

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) Canada
L5N 5M8

Date de l'autorisation initiale :
30 juin 2021

Date de révision :
15 novembre 2024

Numéro de contrôle : 284240

GAVRETO[®] est une marque déposée de Blueprint Medicines Corporation, utilisée sous licence.

© 2024 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Qu'est-ce qu'un Avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données prometteuses quant à l'efficacité clinique, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés en vertu de la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou gravement débilitante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil avantages-risques était sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les promoteurs mènent des études cliniques supplémentaires pour vérifier le bienfait escompté, dans les délais convenus.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1. Indications, 1.2 Personnes âgées	05-2024
4. Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	05-2024
4. Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	08-2024
7. Mises en garde et précautions, Appareil cardio-vasculaire	05-2024
7. Mises en garde et précautions, Fonction hépatique	05-2024
7. Mises en garde et précautions, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes	05-2024
7. Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire	05-2024
7. Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	05-2024

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Pédiatrie	5

1.2	Gériatrie	5
2	CONTRE-INDICATIONS.....	5
3	ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1	Considérations posologiques.....	6
4.2	Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.3	Reconstitution.....	10
4.4	Administration	10
4.5	Dose oubliée	10
5	SURDOSAGE.....	10
6	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1	Populations particulières.....	14
7.1.1	Femmes enceintes	14
7.1.2	Femmes qui allaitent.....	14
7.1.3	Enfants et adolescents	14
7.1.4	Personnes âgées.....	14
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	16
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	18
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	18
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.1	Interactions médicamenteuses graves	19
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	20
9.3	Interactions médicament-comportement.....	21
9.4	Interactions médicament-médicament.....	21
9.5	Interactions médicament-aliment	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	23
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
10.1	Mode d'action	23
10.2	Pharmacodynamie	24
10.3	Pharmacocinétique	24
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	26
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	26
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27

13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	28
14.1	Études cliniques par indication	28
15	MICROBIOLOGIE	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	31
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AC-C

GAVRETO® (pralsétinib) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé non résécable ou métastatique et positif pour la fusion du gène *RET* (*Rearranged During Transfection*).

Avant le traitement, un test validé doit être effectué pour déterminer si une fusion du gène *RET* est présente (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Test de dépistage du gène *RET*).

L'efficacité chez les patients atteints d'un CPNPC positif pour la fusion du gène *RET* a été déterminée en fonction du taux de réponse objective et de la durée de la réponse au cours d'une étude à un seul volet (voir [ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de GAVRETO chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : parmi les 540 sujets de l'étude ARROW qui avaient reçu la dose recommandée de GAVRETO, soit 400 mg une fois par jour, 30,9 % avaient 65 ans ou plus. Il n'y a pas eu de différences globales pour ce qui est de la pharmacocinétique ou de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes. Les patients de 65 ans et plus étaient plus susceptibles de présenter des réactions indésirables, des réactions indésirables graves, des réactions indésirables de grade 3, 4 ou 5 ou des réactions indésirables graves de grade 3, 4 ou 5, ou de devoir interrompre ou abandonner le traitement.

AC-C

2 CONTRE-INDICATIONS

GAVRETO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- GAVRETO peut avoir des effets nocifs sur le fœtus s'il est administré à une femme enceinte (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Populations particulières, Femmes enceintes).
- GAVRETO peut causer une pneumonite/pneumopathie interstitielle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- GAVRETO peut causer une hypertension grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- GAVRETO peut causer une hépatotoxicité grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- GAVRETO peut causer des hémorragies graves (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- GAVRETO peut nuire à la cicatrisation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le traitement par GAVRETO doit être amorcé et surveillé par un médecin qualifié qui a l'expérience de l'utilisation d'anticancéreux (voir [1 INDICATIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- L'administration concomitante de pralsétinib et d'un inhibiteur modéré ou puissant de la CYP3A4 et/ou d'un inhibiteur de la gp-P pourrait faire augmenter les concentrations plasmatiques de pralsétinib, ce qui pourrait accroître le risque d'effets indésirables. Éviter l'administration concomitante de GAVRETO avec des inhibiteurs modérés ou puissants de la CYP3A4 et/ou des inhibiteurs de la gp-P. S'il est impossible de l'éviter, réduire la dose de GAVRETO (voir [Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- L'administration concomitante de pralsétinib et d'un inducteur puissant ou modéré de la CYP3A4 pourrait faire diminuer les concentrations plasmatiques de pralsétinib et réduire l'efficacité du pralsétinib. Éviter l'administration concomitante de GAVRETO avec des inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A. S'il est impossible de l'éviter, augmenter la dose de GAVRETO (voir [Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

La posologie recommandée de GAVRETO est de 400 mg (4 gélules à 100 mg) une fois par jour par voie orale, à jeun (le patient ne doit rien manger au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise de GAVRETO). Poursuivre le traitement tant que le patient en tire des bienfaits cliniques ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Ajustement posologique

Si un ajustement posologique est requis en raison de réactions indésirables, réduire la dose par palier de 100 mg (1 gélule); la dose la plus faible recommandée de GAVRETO est de 100 mg une fois par jour. Le [Tableau 1](#) résume les réductions de la dose de GAVRETO recommandées en cas de réactions indésirables.

Tableau 1 : Réductions de la dose de GAVRETO recommandées en cas de réactions indésirables

Réduction de la dose	Posologie recommandée
Première	300 mg une fois par jour
Deuxième	200 mg une fois par jour
Troisième	100 mg une fois par jour

Abandonner le traitement par GAVRETO chez les patients qui ne sont pas en mesure de tolérer la dose de 100 mg une fois par jour par voie orale.

Les ajustements posologiques de GAVRETO qui sont recommandés dans le cas de certaines réactions indésirables sont présentés au [Tableau 2](#).

Tableau 2 : Ajustements posologiques de GAVRETO recommandés en cas de [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)

Réaction indésirable	Gravité ^a	Ajustement posologique
Pneumopathie interstitielle/pneumonite (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Grade 1 ou 2	Interrompre le traitement par GAVRETO jusqu'à la disparition de la réaction, puis le reprendre à une dose réduite (voir Tableau 1). Abandonner définitivement le traitement par GAVRETO en cas de récurrence de la pneumopathie interstitielle/pneumonite.
	Grade 3 ou 4	Abandonner définitivement le traitement par GAVRETO en cas de pneumopathie interstitielle/pneumonite confirmée ^b .
Hypertension (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Grade 3	Interrompre le traitement par GAVRETO en cas d'hypertension de grade 3 qui persiste malgré un traitement antihypertensif optimal. Reprendre le traitement à une dose réduite une fois l'hypertension maîtrisée.
	Grade 4	Abandonner définitivement le traitement par GAVRETO.
Hépatotoxicité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Grade 3 ou 4	Interrompre le traitement par GAVRETO et mesurer les taux d'AST/ALT une fois par semaine jusqu'à ce qu'ils correspondent au grade 1 ou aux valeurs initiales. Reprendre le traitement à une dose réduite (Tableau 1). Abandonner définitivement le traitement par GAVRETO en cas de récurrence de grade 3 ou plus de l'hépatotoxicité.
Hémorragies (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Grade 3	Interrompre le traitement par GAVRETO jusqu'à ce que le grade soit ≤ 1 , puis le reprendre à une dose réduite (voir Tableau 1). Abandonner définitivement le traitement par GAVRETO, en cas de récurrences hémorragiques de grade 3 ou plus.
	Grade 4	Abandonner définitivement le traitement par GAVRETO.
Allongement de l'intervalle QT (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Grade 3	Si l'intervalle QTc est > 500 ms, interrompre le traitement par GAVRETO jusqu'au retour à une valeur < 470 ms. Reprendre le traitement à la même dose si les facteurs de risque causant l'allongement QT ont été identifiés et corrigés. Reprendre le traitement en réduisant la dose si d'autres facteurs de risque causant l'allongement QT n'ont pas été identifiés.
	Grade 4	Abandonner définitivement le traitement par GAVRETO en présence d'arythmie menaçant le pronostic vital.
Autres réactions indésirables d'importance clinique (voir 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES)	Grade 3 ou 4	Interrompre le traitement par GAVRETO jusqu'à ce que le grade soit ≤ 2 , puis le reprendre à une dose réduite (voir Tableau 1). En cas de réaction récurrente de grade 3, interrompre le traitement par GAVRETO jusqu'à ce que le grade soit ≤ 2 , puis le reprendre à une dose réduite (voir

Réaction indésirable	Gravité ^a	Ajustement posologique
		Tableau 1). Abandonner définitivement le traitement par GAVRETO en cas de réactions récidivantes de grade 4.

^a Gravité des réactions indésirables déterminée selon les Critères de terminologie standards pour les manifestations indésirables du National Cancer Institute (CTCAE du NCI), version 4.03.

^b Réaction non attribuable à la progression du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), à d'autres maladies pulmonaires, à une infection ou à la radiothérapie.

Ajustement posologique en cas d'administration concomitante avec un médicament qui est un inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et/ou de la glycoprotéine P (gp-P)

Éviter l'administration concomitante de GAVRETO avec tout inhibiteur de l'un des types suivants :

- inhibiteurs puissants de la CYP3A4;
- inhibiteurs modérés de la CYP3A4;
- inhibiteurs de la gp-P;
- médicaments qui sont à la fois des inhibiteurs de la gp-P et des inhibiteurs puissants de la CYP3A4;
- médicaments qui sont à la fois des inhibiteurs de la gp-P et des inhibiteurs modérés de la CYP3A4.

S'il est impossible d'éviter l'administration concomitante avec tout inhibiteur de l'un des types mentionnés ci-dessus, réduire la dose de GAVRETO, conformément aux recommandations du [Tableau 3](#) (ci-dessous). De 3 à 5 demi-vies d'élimination après l'abandon du traitement par l'inhibiteur administré en concomitance, reprendre le traitement par GAVRETO à la dose utilisée avant l'instauration du traitement par cet inhibiteur (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Tableau 3 : Ajustements posologiques de GAVRETO recommandés en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur de la CYP3A4 et/ou de la gp-P

Posologie actuelle de GAVRETO	Posologie recommandée de GAVRETO utilisé en concomitance avec un :	
	<ul style="list-style-type: none"> • médicament qui est à la fois un inhibiteur de la gp-P et un inhibiteur puissant de la CYP3A4 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibiteur puissant de la CYP3A4 • inhibiteur modéré de la CYP3A4 • inhibiteur de la gp-P • médicament qui est à la fois un inhibiteur de la gp-P et un inhibiteur modéré de la CYP3A4
400 mg par voie orale une fois par jour	200 mg par voie orale une fois par jour	300 mg par voie orale une fois par jour
300 mg par voie orale une fois par jour	200 mg par voie orale une fois par jour	200 mg par voie orale une fois par jour
200 mg par voie orale une fois par jour	100 mg par voie orale une fois par jour	100 mg par voie orale une fois par jour

Ajustement posologique en cas d'administration concomitante avec un inducteur de la CYP3A4

Éviter l'administration concomitante de GAVRETO et de tout inducteur de l'un des types suivants :

- inducteurs puissants de la CYP3A4;
- inducteurs modérés de la CYP3A4.

S'il est impossible d'éviter l'administration concomitante avec tout inducteur de l'un des types mentionnés ci-dessus, augmenter la dose de GAVRETO conformément aux recommandations du [Tableau 4](#) à compter du septième jour de l'administration concomitante de GAVRETO avec l'inducteur. Au moins 14 jours après l'abandon du traitement par l'inducteur, reprendre le traitement par GAVRETO à la dose utilisée avant l'instauration du traitement par cet inducteur (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Tableau 4 : Ajustements posologiques de GAVRETO recommandés en cas d'administration concomitante avec un inducteur de la CYP3A4

Posologie actuelle de GAVRETO	Posologie recommandée de GAVRETO utilisé en concomitance avec un :	
	inducteur puissant de la CYP3A4	inducteur modéré de la CYP3A4
400 mg par voie orale une fois par jour	800 mg par voie orale une fois par jour	600 mg par voie orale une fois par jour
300 mg par voie orale une fois par jour	600 mg par voie orale une fois par jour	500 mg par voie orale une fois par jour
200 mg par voie orale une fois par jour	400 mg par voie orale une fois par jour	300 mg par voie orale une fois par jour

Populations particulières

- **Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients de 65 ans ou plus (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).
- **Insuffisance rénale** : aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [Cl_{Cr}] de 30 à 89 ml/min estimée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault).

La dose recommandée de GAVRETO n'a pas été établie chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Cl_{Cr} de 15 à 29 ml/min) ou d'insuffisance rénale terminale (Cl_{Cr} < 15 ml/min) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

- **Insuffisance hépatique** : aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'aspartate aminotransférase [AST] > LSN ou bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la LSN, peu importe le taux d'AST), modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN, peu importe le taux d'AST) ou grave (bilirubine totale > 3,0 la LSN, peu importe le taux d'AST) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4.3 Reconstitution

Sans objet

4.4 Administration

GAVRETO doit être pris à jeun (le patient ne doit rien manger au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise de GAVRETO) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Interactions médicament-aliment](#)). Poursuivre le traitement tant que le patient en tire des bienfaits cliniques ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de GAVRETO, la prendre aussitôt que possible le jour même de l'oubli. Prendre la prochaine dose de GAVRETO à l'heure habituelle le jour suivant.

GAVRETO doit être pris à jeun (le patient ne doit rien manger au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise de GAVRETO) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Interactions médicament-aliment](#)).

En cas de vomissements après la prise de GAVRETO, ne pas prendre une autre dose, mais attendre la dose suivante le lendemain.

5 SURDOSAGE

Il y a eu peu de cas de surdosage dans les essais cliniques sur GAVRETO. La plus forte dose de GAVRETO étudiée au cours d'un essai clinique de phase I a été de 600 mg par jour chez 4 patients. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été mis en évidence. Il n'existe aucun antidote particulier connu en cas de surdosage de GAVRETO. En cas de surdosage soupçonné, interrompre la prise de GAVRETO, instaurer des mesures générales de soutien et surveiller le patient jusqu'à la stabilisation de son état clinique.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélule de pralsétinib à 100 mg	Acide citrique, amidon prégélatinisé, bicarbonate de soude, cellulose microcristalline (CMC), dioxyde de titane, encre d'impression de qualité pharmaceutique, FD&C bleu n° 1 (bleu brillant FCF), hydroxypropylméthylcellulose (HPMC, hypromellose) et stéarate de magnésium

Description

GAVRETO est offert sous forme de gélules dures opaques à libération immédiate et de couleur bleu pâle, dosées à 100 mg, composées d'hydroxypropylméthylcellulose, et portant l'inscription « BLU-667 » sur le corps, et « 100 mg » sur la coiffe. Flacons de 60, 90 ou 120 gélules (les différents formats pourraient ne pas être tous commercialisés).

AC-C 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Test de dépistage du gène *RET*

Chez les patients traités par GAVRETO, un test de dépistage du gène *RET* validé doit être effectué pour démontrer qu'une fusion du gène *RET* est présente. En présence d'un CPNPC localement avancé non résecable ou métastatique, le test de dépistage du gène *RET* doit être effectué par un laboratoire dont la maîtrise de la technologie utilisée est démontrée.

Les résultats obtenus pourraient ne pas être fiables si le test n'est pas effectué correctement.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil cardio-vasculaire

Hypertension

Parmi les 540 sujets de l'étude ARROW ayant reçu la dose recommandée de GAVRETO, soit 400 mg une fois par jour, 35,0 % ont présenté une hypertension, laquelle était de grade 3 ou 4 dans 17,6 % des cas. La dose a été réduite en raison de l'hypertension chez 4,8 % des sujets. L'hypertension apparue sous traitement a dans la plupart des cas été traitée au moyen d'antihypertenseurs.

Ne pas instaurer de traitement par GAVRETO chez des patients présentant une hypertension non maîtrisée. Optimiser la maîtrise de la tension artérielle avant d'amorcer le traitement par GAVRETO. Mesurer la tension artérielle après 1 semaine puis au moins une fois par mois par la suite et lorsque le tableau clinique le justifie. Prescrire un antihypertenseur ou en modifier la dose au besoin. Selon la gravité, réduire la dose de GAVRETO ou interrompre ou abandonner définitivement le traitement par GAVRETO (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 2](#)).

Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été observés chez des patients qui ont reçu GAVRETO lors des essais cliniques. Par conséquent, avant d'entreprendre un traitement par GAVRETO, les patients doivent présenter un intervalle QTc \leq 470 ms et des valeurs normales des électrolytes sériques. L'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie doivent être corrigées aussi bien avant que pendant le traitement par GAVRETO. Les électrocardiogrammes (ECG) et les taux d'électrolytes sériques doivent être surveillés avant et pendant le traitement par GAVRETO, puis périodiquement, en fonction de l'état clinique et de la présence d'autres facteurs de risque (p. ex. diarrhée intercurrente, vomissements, nausées, médicaments concomitants).

Le pralsétinib doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents médicaux d'arythmie cardiaque ou d'allongement de l'intervalle QT, de même que chez les patients recevant des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 ou des produits médicaux associés à un allongement de l'intervalle QT ou QTc.

Le traitement par GAVRETO pourrait devoir être interrompu ou abandonné, ou sa dose pourrait devoir être modifiée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 2](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets de GAVRETO sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines n'ont fait l'objet d'aucune étude. Le patient doit faire preuve de prudence quand il conduit un véhicule ou utilise une machine potentiellement dangereuse tant qu'il n'est pas raisonnablement certain que GAVRETO n'a pas d'effet nuisible chez lui.

Hématologie

Hémorragie

Des manifestations hémorragiques graves, voire mortelles, peuvent survenir avec GAVRETO. Parmi les 540 sujets de l'étude ARROW ayant reçu la dose recommandée de GAVRETO, soit 400 mg une fois par jour, 4,1 % ont présenté des manifestations hémorragiques de grade 3 ou plus, dont une manifestation hémorragique mortelle chez 1 patient.

Selon la gravité, réduire la dose de GAVRETO ou interrompre ou abandonner définitivement le traitement par GAVRETO (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 2](#)).

Fonction hépatique

Parmi les 540 sujets de l'étude ARROW ayant reçu la dose recommandée de GAVRETO, soit 400 mg une fois par jour, 1,5 % ont présenté des réactions indésirables hépatiques graves. Il y a eu une hausse de l'AST chez 49,1 % des sujets, dont une hausse de grade 3 ou 4 chez 6,9 %, des sujets, et une hausse de l'ALT chez 37,0 % des sujets, dont une hausse de grade 3 ou 4 chez 4,8 % des sujets.

Mesurer les taux d'AST et d'ALT avant d'amorcer le traitement par GAVRETO, toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois, puis une fois par mois par la suite et lorsque le tableau clinique le justifie. Selon la gravité, réduire la dose de GAVRETO ou interrompre ou abandonner définitivement le traitement par GAVRETO (voir [Tableau 2](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Pendant le traitement par GAVRETO, un professionnel de la santé agréé doit assurer un suivi médical systématique pouvant comprendre des examens physiques, des épreuves de laboratoire et/ou des examens d'imagerie diagnostique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique et Hypertension](#); et [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

Effectuer des électrocardiogrammes et mesurer les taux sériques d'électrolytes avant et pendant le traitement par GAVRETO (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de l'intervalle QT](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Il n'y a pas de données cliniques sur l'utilisation de GAVRETO pendant la grossesse. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) et [7.1 Populations particulières](#), 7.1.1 Femmes enceintes).

- GAVRETO ne doit être utilisé pendant la grossesse que s'il est nettement nécessaire et qu'après une évaluation soignée des besoins de la mère et des risques pour le fœtus.
- Recommander aux femmes en mesure de concevoir d'informer leur professionnel de la santé si elles sont enceintes ou croient l'être (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#); [7.1 Populations particulières](#)).
- Test de grossesse : il faut confirmer que les femmes en mesure de concevoir ne sont pas enceintes avant d'amorcer le traitement par GAVRETO.
- Recommander aux femmes en mesure de concevoir d'utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace pendant le traitement par GAVRETO et pendant 2 semaines après la prise de la dernière dose. GAVRETO peut rendre la contraception hormonale inefficace.
- Recommander aux patients de sexe masculin qui ont des partenaires en mesure de concevoir d'utiliser une méthode de contraception efficace, y compris une méthode barrière, pendant le traitement par GAVRETO et pendant au moins 1 semaine après la prise de la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets du pralsétinib sur la fertilité. D'après les résultats d'analyses histopathologiques de tissus de l'appareil reproducteur de rats des deux sexes effectuées dans le cadre d'une étude de toxicologie chronique de 13 semaines et d'une étude consacrée à la fertilité dans laquelle des animaux des deux sexes ont été traités et accouplés, GAVRETO pourrait réduire la fertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Risque tératogène

D'après les résultats d'études menées chez l'animal et compte tenu de son mode d'action, GAVRETO peut avoir des effets nocifs sur le fœtus s'il est administré à des femmes enceintes. Administré par voie orale à des rates gravides pendant la période d'organogenèse, le pralsétinib a entraîné des malformations et une embryolétalité à des expositions maternelles inférieures à l'exposition observée chez l'humain à la dose clinique de 400 mg une fois par jour. Pour obtenir des conseils précis, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes](#).

Appareil respiratoire

Pneumopathie interstitielle/pneumonite

Une pneumopathie interstitielle/pneumonite grave et menaçant le pronostic vital peut survenir chez les patients traités par GAVRETO. Parmi les 540 sujets de l'étude ARROW ayant reçu la dose recommandée de GAVRETO, soit 400 mg une fois par jour, 12,2 % ont présenté une pneumonite, laquelle était de grade 3 ou 4 chez 3,3 % des sujets et a été mortelle chez 0,2 % des sujets.

Il faut être à l'affût des symptômes respiratoires évoquant une pneumopathie interstitielle/pneumonite. Chez tout patient qui présente des symptômes respiratoires évoquant une pneumopathie interstitielle qui sont aigus ou qui s'aggravent (p. ex. dyspnée, toux et fièvre), interrompre le traitement par

GAVRETO et rechercher sur-le-champ une pneumopathie interstitielle. Selon la gravité de la pneumopathie interstitielle confirmée, réduire la dose de GAVRETO ou interrompre ou abandonner définitivement le traitement par GAVRETO (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 2](#)).

Risque d'altération de la cicatrisation

La cicatrisation peut être altérée pendant le traitement par des médicaments qui inhibent la voie du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). GAVRETO peut inhiber la voie du VEGF et donc altérer ou retarder la cicatrisation.

Il faut cesser d'administrer GAVRETO au moins 5 jours avant une chirurgie élective. Après une chirurgie lourde, au moins 14 jours doivent s'être écoulés et la plaie chirurgicale doit être complètement guérie avant l'instauration du traitement par GAVRETO. L'innocuité de la reprise du traitement par GAVRETO après la chirurgie ou la disparition des complications de la cicatrisation n'a pas été établie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données cliniques sur l'utilisation de GAVRETO pendant la grossesse.

D'après les résultats d'études menées chez l'animal et compte tenu de son mode d'action, GAVRETO peut avoir des effets nocifs sur le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. L'administration par voie orale du pralésitinib pendant l'organogenèse s'est révélée tératogène et embryotoxique chez le rat à des niveaux d'exposition comparables au niveau d'exposition obtenu chez l'humain à la dose de 400 mg une fois par jour (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

GAVRETO ne doit être utilisé pendant la grossesse que s'il est nettement nécessaire et qu'après une évaluation soignée des besoins de la mère et des risques pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe pas de données concernant la présence de pralésitinib ou de ses métabolites dans le lait maternel, les effets du pralésitinib sur l'enfant nourri au sein ou les effets du médicament sur la production de lait.

On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme beaucoup de médicaments le sont, des précautions s'imposent. Il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter durant le traitement par GAVRETO et pendant 1 semaine après la dernière dose de ce médicament.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de GAVRETO chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Parmi les 540 sujets de l'étude ARROW qui avaient reçu la dose recommandée de GAVRETO, soit 400 mg une fois par jour, 30,9 % avaient 65 ans ou plus. Il n'y a pas eu de différences globales pour ce qui est de la pharmacocinétique ou de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes.

L'innocuité de GAVRETO a dans l'ensemble été semblable chez les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans), bien que plus de patients âgés que de patients plus jeunes aient présenté des manifestations indésirables graves (73,7 % des patients de 65 ans ou plus vs 58,4 % des patients de moins de 65 ans), des manifestations indésirables de grade 3 ou plus (89,8 % des patients de 65 ans ou plus vs 78,3 % des patients de moins de 65 ans), des manifestations indésirables graves de grade 3 ou plus (65,3 % des patients de 65 ans ou plus vs 51,7 % des patients de moins de 65 ans), des manifestations indésirables menant à l'interruption du traitement (77,2 % des patients de 65 ans ou plus vs 69,7 % des patients de moins de 65 ans) ou des manifestations indésirables menant à l'abandon du traitement (29,3 % des patients de 65 ans ou plus vs 18,8 % des patients de moins de 65 ans).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données groupées sur la population visée par l'analyse de l'innocuité dont il est question à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS témoignent de l'exposition à GAVRETO administré seul à raison de 400 mg une fois par jour par voie orale chez 540 patients porteurs de tumeurs solides avec gène *RET* altéré dans l'étude ARROW. L'innocuité du pralsétinib à la dose initiale de 400 mg une fois par jour a été évaluée dans l'étude ARROW chez 281 patients atteints d'un CPNPC localement avancé non résecable ou métastatique.

Les réactions indésirables les plus fréquentes (≥ 25 %) survenues lors de l'étude ARROW chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé non résecable ou métastatique qui ont été traités par GAVRETO ont été l'anémie (56,2 %), la neutropénie (50,2 %), la hausse de l'aspartate aminotransférase (AST) (48,8 %), la constipation (44,5 %), la douleur musculosquelettique (44,1 %), la fatigue (42,0 %), l'hypertension (37,0 %), la hausse de l'alanine aminotransférase (ALT) (36,9 %), l'œdème (33,1 %), la leucopénie (38,1 %), la toux (30,6 %) et la pyrexie (28,8 %).

Il y a eu des réactions indésirables graves chez 40,2 % des patients traités par GAVRETO. Les réactions indésirables les plus fréquentes (≥ 2 %) chez les patients traités par GAVRETO ont été la pneumonie (17,1 %), la pneumonite (6,8 %), l'anémie (5,7 %), l'hémorragie (4,3 %), la pyrexie (2,8 %), l'infection des voies urinaires (2,5 %), la douleur musculosquelettique (2,1 %) et la dyspnée (2,1 %). Des réactions indésirables mortelles (grade 5) sont survenues chez 12 patients (4,3 %); les seules réactions indésirables mortelles survenues chez plus de 1 patient ont été la pneumonie ($n = 8$) et la dyspnée ($n = 2$).

Des réactions indésirables ont nécessité une réduction de la dose chez 46,3 % des patients traités par GAVRETO. Les réactions indésirables les plus fréquentes (≥ 2 %) ayant entraîné une réduction de la dose ont été la neutropénie (16,4 %), l'anémie (11,4 %), la pneumonite (7,5 %), la lymphopénie (6,0 %), la hausse de la créatine phosphokinase sanguine (5,7 %), l'hypertension (5,0 %), la leucopénie (5,0 %), la fatigue (4,6 %), la pneumonie (3,9 %) et la thrombocytopénie (2,5 %).

Le traitement par GAVRETO a été abandonné définitivement en raison de réactions indésirables chez 12,1 % des patients. Les réactions indésirables les plus fréquentes (> 1 patient) ayant mené à l'abandon définitif du traitement par GAVRETO ont été la pneumonite (3,2 %), la pneumonie (2,8 %), la fatigue (1,1 %), la neutropénie (1,1 %), l'anémie (< 1 %), la dyspnée (< 1 %) et la thrombocytopénie (< 1 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'innocuité de GAVRETO chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé non résecable ou métastatique et positif pour la fusion du gène *RET* a été évaluée dans le cadre de l'essai clinique multicentrique ouvert, à plusieurs cohortes et sans répartition aléatoire ARROW (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu GAVRETO à raison de 400 mg une fois par jour par voie orale (n = 281) pendant une durée médiane de 14,95 mois (min.–max. : 0,3–44,3 mois).

Le [Tableau 6](#) présente les réactions indésirables qui ont été signalées chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé non résecable ou métastatique à la dose initiale de 400 mg dans l'essai ARROW, indépendamment de l'évaluation de la causalité par l'investigateur.

Tableau 6 : Réactions indésirables signalées chez ≥ 10 % des patients atteints d'un CPNPC ayant reçu GAVRETO dans l'essai ARROW

Réactions indésirables	GAVRETO N = 281	
	Tous grades confondus ¹ n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie ²	158 (56,2)	67 (23,8)
Leucopénie ³	107 (38,1)	25 (8,9)
Lymphopénie ⁴	59 (21,0)	37 (13,2)
Neutropénie ⁵	141 (50,2)	65 (23,1)
Thrombocytopénie ⁶	60 (21,4)	17 (6,0)
Affections gastro-intestinales		
Douleur abdominale ⁷	38 (13,5)	1 (< 1)
Constipation	125 (44,5)	2 (< 1)
Diarrhée	84 (29,9)	7 (2,5)
Bouche sèche	49 (17,4)	0
Nausées	53 (18,9)	0
Vomissements	39 (13,9)	3 (1,1 %)
Troubles généraux et anomalies du site d'administration		
Œdème ⁸	93 (33,1)	0
Fatigue ⁹	118 (42,0)	7 (2,5) ²⁰
Pyrexie	81 (28,8)	2 (< 1)
Affections hépatobiliaires		
Hausse de l'alanine aminotransférase (ALT)	101 (35,9)	13 (4,6)
Hausse de l'aspartate aminotransférase (AST)	137 (48,8)	18 (6,4)
Infections et infestations		

Pneumonie ¹⁰	67 (23,8)	37 (13,2) ²¹
Infection des voies urinaires	45 (16,0)	10 (3,6)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique ¹¹	124 (44,1)	7 (2,5)
Hausse de la créatine phosphokinase sanguine	53 (18,9)	25 (8,9)
Affections du système nerveux		
Étourdissements ¹²	57 (20,3)	2 (< 1)
Céphalée ¹³	43 (15,3)	3 (1,1)
Trouble du goût ¹⁴	47 (16,7)	0
Affections du rein et des voies urinaires		
Hausse de la créatinine dans le sang	70 (24,9)	2 (< 1)
Trouble respiratoire		
Toux ¹⁵	86 (30,6)	1 (< 1)
Dyspnée	62 (22,1)	6 (2,1) ²²
Pneumonite ¹⁶	40 (14,2)	9 (3,2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ¹⁷	49 (17,4)	0
Affections vasculaires		
Hémorragie ¹⁸	57 (20,3)	10 (3,6)
Hypertension ¹⁹	104 (37,0)	10 (3,6)

¹ Selon les Critères de terminologie standards pour les manifestations indésirables du National Cancer Institute (CTCAE du NCI), version 4.03

² Englobe les termes préférentiels suivants : anémie, diminution du nombre de globules rouges, anémie aplasique, baisse de l'hématocrite, baisse de l'hémoglobine.

³ Englobe les termes préférentiels suivants : leucopénie, diminution du nombre de globules blancs.

⁴ Englobe les termes préférentiels suivants : lymphopénie, diminution du nombre de lymphocytes.

⁵ Englobe les termes préférentiels suivants : neutropénie, diminution du nombre de neutrophiles.

⁶ Englobe les termes préférentiels suivants : thrombocytopénie, diminution du nombre de plaquettes.

⁷ Englobe les termes préférentiels suivants : douleur abdominale, douleur abdominale haute.

⁸ Englobe les termes préférentiels suivants : œdème, gonflement du visage, gonflement périphérique, œdème généralisé, œdème périphérique, œdème du visage, œdème périorbitaire, œdème des paupières, gonflement, œdème localisé.

⁹ Englobe les termes préférentiels suivants : fatigue, asthénie.

¹⁰ Englobe les termes préférentiels suivants : pneumonie, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie atypique, infection pulmonaire, pneumonie bactérienne, pneumonie à *Haemophilus*, pneumonie grippale, pneumonie streptococcique, pneumonie à *Moraxella*, pneumonie staphylococcique, pneumonie virale, pneumonie à *Escherichia*, pneumonie à *Pseudomonas*, pneumonie à mycobactéries atypiques, pneumonie à *Candida*, pneumonie embolique, pneumonie à *Enterobacter*, pneumonie hémorragique, pneumonie à *Herpes simplex*, pneumonie miliaire, pneumonie paranéoplasique, pneumonie parasitaire, pneumonie à *Acinetobacter*, pneumonie à adénovirus, charbon pulmonaire, blastomycose pulmonaire, pneumonie à *Bordetella*, pneumonie à *Chlamydia*, pneumonie à cryptocoque, pneumonie à *Escherichia*, pneumonie fongique, pneumonie helminthique, pneumonie herpétique, pneumonie à *Klebsiella*, pneumonie à *Legionella*, pneumonie au cours de la rougeole, pneumonie à *Mycoplasma pneumoniae*, pneumonie nécrosante, pneumonie à virus parainfluenza, pneumonie pneumococcique, pneumonie à *Proteus*, pneumonie à virus syncytial respiratoire, pneumonie à *Salmonella*, pneumonie à *Serratia*, pneumonie à toxoplasme, pneumonie tularémique, pneumonie varicelle-zona.

¹¹ Englobe les termes préférentiels suivants : myalgie, arthralgie, extrémités douloureuses, cervicalgie, douleur musculosquelettique, dorsalgie, douleur musculosquelettique du thorax, douleur osseuse, douleur rachidienne, raideur musculosquelettique.

¹² Englobe les termes préférentiels suivants : sensation vertigineuse, étourdissement postural, vertigo.

¹³ Englobe les termes préférentiels suivants : céphalée, céphalée de tension.

¹⁴ Englobe les termes préférentiels suivants : dysgueusie, agueusie.

¹⁵ Englobe les termes préférentiels suivants : toux, toux productive.

¹⁶ Englobe les termes préférentiels suivants : pneumonite, pneumopathie interstitielle.

¹⁷ Englobe les termes préférentiels suivants : éruption cutanée, éruption cutanée maculopapuleuse, dermatite acnéiforme, érythème, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée érythémateuse.

¹⁸ Englobe les termes préférentiels repérés par une recherche standard des « termes se rapportant à une hémorragie (excl. les termes de laboratoire) » (définition étroite) dans la version 19.1 du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), en excluant les termes liés à l'administration invasive de médicaments, les termes liés à la rupture, la coagulation intravasculaire disséminée, les termes liés à l'hémorragie traumatique et les termes spécifiques de l'hémorragie liés à la grossesse, à la naissance et à la phase néonatale.

¹⁹ Englobe les termes préférentiels suivants : hypertension, hausse de la tension artérielle.

²⁰ Une manifestation de grade 5 a en outre été signalée chez 1 patient (0,4 %).

²¹ Une manifestation de grade 5 a en outre été signalée chez 8 patients (2,8 %).

²² Une manifestation de grade 5 a en outre été signalée chez 2 patients (0,7 %).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Réactions indésirables peu fréquentes observées au cours des études cliniques (chez ≥ 1 % et < 10 % des patients atteints d'un CPNPC ayant reçu GAVRETO dans l'étude ARROW)

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile

Affections de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Affections oculaires : sécheresse oculaire, vision trouble

Affections gastro-intestinales : ulcère aphteux, colite, maladie de reflux gastro-œsophagien, stomatite

Troubles généraux et anomalies du site d'administration : trouble de la démarche, chute

Infections et infestations : sepsie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires, faiblesse musculaire

Affections du système nerveux : trouble de l'équilibre, neuropathie périphérique, neuropathie périphérique sensitive

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Le [Tableau 7](#) résume les résultats anormaux aux épreuves de laboratoire observés chez les sujets de l'étude ARROW atteints d'un CPNPC.

Tableau 7 : Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire qui se sont aggravés par rapport au départ chez ≥ 20 % des patients atteints d'un CPNPC traités par GAVRETO dans l'étude ARROW

Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire	GAVRETO N = 281	
	Tous grades confondus* %	Grade 3 ou 4* %
Épreuves biochimiques		

Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire	GAVRETO N = 281	
	Tous grades confondus* %	Grade 3 ou 4* %
Hausse de l'aspartate aminotransférase (AST)	80,4	3,2
Hausse de l'alanine aminotransférase (ALT)	58,7	3,9
Hausse de la phosphatase alcaline (ALP)	43,4	2,5
Baisse de l'albumine	51,6	< 1
Baisse du calcium corrigé	50,2	1,8
Baisse du phosphate	49,5	16,7
Hausse de la créatinine	44,5	1,4
Baisse du sodium	42,3	10,0
Hausse de la bilirubine	19,6	1,8
Épreuves hématologiques		
Baisse des neutrophiles	69,8	21,0
Baisse de l'hémoglobine	78,6	17,8
Baisse des lymphocytes	73,3	31,7
Baisse des plaquettes	32,7	5,3
Baisse des leucocytes	79,0	11,4

* Selon les Critères de terminologie standards pour les manifestations indésirables du National Cancer Institute (CTCAE du NCI), version 4.03, sauf pour la créatinine, dont le grade a été déterminé selon la version 5.0 des CTCAE.

Les résultats anormaux aux épreuves de laboratoire cliniquement importants observés chez moins de 20 % des patients traités par GAVRETO ont été la hausse du phosphate (signalée comme une hyperphosphatémie chez 11,7 % des patients).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Sans objet

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

GAVRETO est à éviter chez les patients qui prennent aussi des médicaments de l'un ou l'autre des types suivants (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) :

- inhibiteurs puissants de la CYP3A4;
- inhibiteurs modérés de la CYP3A4;
- inhibiteurs de la gp-P;
- médicaments étant à la fois des inhibiteurs de la gp-P et des inhibiteurs puissants de la CYP3A4;
- médicaments étant à la fois des inhibiteurs de la gp-P et de inhibiteurs modérés de la CYP3A4;
- inducteurs puissants de la CYP3A4;
- inducteurs modérés de la CYP3A4.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Inhibiteurs de la CYP3A4 et/ou de la gp-P

Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 : L'administration concomitante de doses multiples de voriconazole devrait faire augmenter la SSC et la C_{max} du pralsétinib de 122 % et de 20 %, respectivement.

Inhibiteurs modérés de la CYP3A4 : L'administration concomitante de doses multiples de fluconazole devrait faire augmenter la SSC et la C_{max} du pralsétinib de 71 % et de 15 %, respectivement.

Inhibiteurs de la gp-P : L'administration concomitante de cyclosporine (dose unique de 600 mg) et d'une dose unique de 200 mg de pralsétinib à des sujets en bonne santé a fait augmenter de 81 % la SSC_{0-inf} et de 48 % la C_{max} du pralsétinib, comparativement à une dose de 200 mg de pralsétinib administrée seule.

Médicaments qui sont à la fois des inhibiteurs de la gp-P et des inhibiteurs modérés de la CYP3A4 : L'administration concomitante de doses multiples de diltiazem ou de vérapamil devrait faire augmenter de 84 à 108 % la SSC et de 60 à 68 % la C_{max} du pralsétinib

Médicaments qui sont à la fois des inhibiteurs de la gp-P et des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 : L'administration concomitante d'une dose unique de 200 mg de pralsétinib le jour 4 et d'itraconazole (200 mg, deux fois par jour, le jour 1 puis 200 mg, une fois par jour, pendant 13 jours), à des sujets en bonne santé, a fait augmenter de 251 % la SSC_{0-inf} et de 84 % la C_{max} du pralsétinib, comparativement à une dose de 200 mg de pralsétinib administrée seule.

Inducteurs de la CYP3A4

Inducteurs puissants de la CYP3A4 : L'administration concomitante d'une dose unique de 400 mg de pralsétinib le jour 9 et d'une dose de 600 mg de rifampine, une fois par jour, pendant 16 jours, à des sujets en bonne santé, a fait diminuer de 68 % la SSC_{0-inf} et de 30 % la C_{max} du pralsétinib, comparativement à une dose de 400 mg de pralsétinib administrée seule.

Inducteurs modérés de la CYP3A4 : L'administration concomitante de doses multiples d'éfavirenz ou de phénobarbital devrait faire diminuer de 32 à 45 % la SSC et de 14 à 18 % la C_{max} du pralsétinib.

Inducteurs légers de la CYP3A4 : D'après une analyse pharmacocinétique de population, les inducteurs légers de la CYP3A4 entraînent une réduction de l'exposition au pralsétinib, quoique non significative sur le plan clinique, chez les patients atteints d'un CPNPC.

Aucune différence significative sur le plan clinique quant à la pharmacocinétique du pralsétinib n'a été observée lors de l'administration concomitante de ce dernier avec des agents réduisant la sécrétion d'acide gastrique, comparativement à l'administration de GAVRETO en monothérapie.

Les études *in vitro* démontrent que le pralsétinib exerce un effet inhibiteur dépendant du temps sur les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) 3A4/5 et est un inhibiteur des CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4/5, mais pas des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 ou CYP2D6 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Le pralsétinib est un inducteur des CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4/5, mais pas des CYP1A2, CYP2B6 ou CYP2C19 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Le pralsétinib est un substrat de la glycoprotéine P (gp-P) et de la BCRP (*breast cancer resistance protein*; protéine de résistance du cancer du sein), mais pas de la BSEP (*bile salt export pump*; pompe d'exportation de sel biliaire), des transporteurs de cations organiques (OCT; *organic cation transporter*) OCT1 et OCT2, des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP; *organic anion-transporting polypeptide*) OATP1B1 et OATP1B3, des protéines d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE; *multidrug and toxin extrusion protein*) MATE1 et MATE2-K et du transporteur d'anions organiques (OAT; *organic anion transporter*) OAT1 et OAT3. Le pralsétinib est un inhibiteur de la gp-P, de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de l'OAT1, de la MATE1, de la MATE2-K et de la BSEP, mais pas de l'OCT1, de l'OCT2 ni de l'OAT1A3 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le [Tableau 8](#) présente les interactions médicament-médicament observées dans les études cliniques.

Tableau 8 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex. voriconazole)	Modèle d'analyse pharmacocinétique physiologique	L'administration concomitante de pralsétinib et d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 a accru les concentrations plasmatiques de pralsétinib, ce qui pourrait augmenter le risque d'effets indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> Éviter l'administration concomitante avec un inhibiteur puissant de la CYP3A4. S'il est impossible de l'éviter, réduire la dose de GAVRETO (voir Posologie recommandée et ajustement posologique).
Inhibiteurs modérés de la CYP3A4 (p. ex. fluconazole)	Modèle d'analyse pharmacocinétique physiologique	L'administration concomitante de pralsétinib et d'un inhibiteur modéré de la CYP3A4 a accru les concentrations plasmatiques de pralsétinib, ce qui pourrait augmenter le risque d'effets indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> Éviter l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré de la CYP3A4. S'il est impossible de l'éviter, réduire la dose de GAVRETO (voir Posologie recommandée et ajustement posologique).

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la gp-P (p. ex. cyclosporine)	Essai clinique	L'administration concomitante de pralsétinib et d'un inhibiteur de la gp-P a accru les concentrations plasmatiques de pralsétinib, ce qui pourrait augmenter le risque d'effets indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> Éviter l'administration concomitante avec un inhibiteur de la gp-P. S'il est impossible de l'éviter, réduire la dose de GAVRETO (voir Posologie recommandée et ajustement posologique).
Médicaments qui sont à la fois des inhibiteurs de la gp-P et des inhibiteurs modérés de la CYP3A4 (p. ex. diltiazem, vérapamil)	Modèle d'analyse pharmacocinétique physiologique	L'administration concomitante de pralsétinib et d'un médicament qui est à la fois un inhibiteur de la gp-P et un inhibiteur modéré de la CYP3A4 a accru les concentrations plasmatiques de pralsétinib, ce qui pourrait augmenter le risque d'effets indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> Éviter l'administration concomitante avec un médicament qui est à la fois un inhibiteur de la gp-P et un inhibiteur modéré de la CYP3A4. S'il est impossible de l'éviter, réduire la dose de GAVRETO (voir Posologie recommandée et ajustement posologique).
Médicaments qui sont à la fois des inhibiteurs de la gp-P et des inhibiteurs puissants de la CYP3A (p. ex. itraconazole)	Essai clinique	L'administration concomitante de pralsétinib et d'un médicament qui est à la fois un inhibiteur de la gp-P et un inhibiteur puissant de la CYP3A a accru les concentrations plasmatiques de pralsétinib, ce qui pourrait augmenter le risque d'effets indésirables.	<ul style="list-style-type: none"> Éviter l'administration concomitante avec un médicament étant à la fois un inhibiteur de la gp-P et un inhibiteur puissant de la CYP3A. S'il est impossible de l'éviter, réduire la dose de GAVRETO (voir Posologie recommandée et ajustement posologique).
Inducteurs puissants de la CYP3A (p. ex. rifampine)	Essai clinique	L'administration concomitante de pralsétinib et d'un inducteur puissant de la CYP3A a réduit les concentrations plasmatiques de pralsétinib, ce qui pourrait diminuer l'efficacité du pralsétinib.	<ul style="list-style-type: none"> Éviter l'administration concomitante avec un inducteur puissant de la CYP3A. S'il est impossible de l'éviter, augmenter la dose de GAVRETO (voir Posologie recommandée et ajustement posologique).
Inducteurs modérés de la CYP3A4 (p. ex. éfavirenz, phénobarbital)	Modèle d'analyse pharmacocinétique physiologique	L'administration concomitante de pralsétinib et d'un inducteur modéré de la CYP3A4 a réduit les concentrations plasmatiques de pralsétinib, ce qui pourrait diminuer l'efficacité du pralsétinib.	<ul style="list-style-type: none"> Éviter l'administration concomitante avec un inducteur modéré de la CYP3A4. S'il est impossible de l'éviter, augmenter la dose de GAVRETO (voir Posologie recommandée et ajustement posologique).

9.5 Interactions médicament-aliment

GAVRETO doit être pris à jeun (le patient ne doit rien manger au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise de GAVRETO). Après l'administration d'une dose unique de 200 mg de GAVRETO avec un repas riche en graisses (environ 800 à 1 000 calories et 50 à 60 % des calories provenant des lipides), la C_{\max} moyenne (IC à 90 %) de pralsétinib a augmenté de 104 % (65 à 153 %), la $SSC_{0-\infty}$ moyenne (IC à 90 %) a augmenté de 122 % (96 à 152 %) et le T_{\max} médian est passé de 4 à 8,5 heures par rapport à l'administration à jeun (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

AC-C

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

GAVRETO est un inhibiteur de tyrosine kinase qui cible les fusions et les mutations de l'oncogène *RET*, y compris les mutations gardes-barrières V804 associées à la résistance aux autres traitements. *In vitro*, GAVRETO a inhibé plusieurs fusions et mutations de l'oncogène *RET* (CCDC6-*RET*, *RET* V804L, *RET* V804M et *RET* M918T) à des concentrations inhibitrices médianes (CI_{50}) de moins de 0,5 nM. Divers tests de détection de l'activité d'enzymes purifiées ont montré que GAVRETO inhibait les récepteurs à activité tyrosine kinase DDR1, TRKC, FLT3, JAK1-2, TRKA, VEGFR2, PDGFRB et FGFR1 à des concentrations plus élevées qui étaient encore atteignables en clinique à la C_{\max} , sa sélectivité pour le gène *RET* ayant été 81 fois plus forte que pour le VEGFR2.

Les protéines de fusion *RET* et les mutations ponctuelles activatrices peuvent être à l'origine d'un potentiel tumorigène en induisant une hyperactivation des voies de signalisation en aval qui aboutit à une prolifération anarchique des cellules. GAVRETO exerce une activité anti-tumorale dans les cellules en culture et les modèles animaux d'implantation tumorale représentant de multiples types de tumeurs caractérisées par des fusions ou des mutations de l'oncogène *RET* (KIF5B-*RET*, CCDC6-*RET*, *RET* M918T, *RET* C634W, ainsi que les mutations V804L et V804M associées à la résistance au cabozantinib et au vandétanib).

GAVRETO a exercé un effet 14, 40 et 12 fois plus puissant sur l'oncogène *RET* en milieu cellulaire que sur les représentants des familles VEGFR2, FGFR ou JAK, respectivement.

GAVRETO a prolongé la survie chez des modèles de souris intracrâniens de KIF5B-*RET* et de CCDC-6 *RET*, comparativement aux substances témoins. L'activité antitumorale était en corrélation avec l'exposition à GAVRETO et la modulation pharmacodynamique des biomarqueurs tumoraux, y compris l'inhibition directe de l'activité kinase de *RET*.

10.2 Pharmacodynamie

Liens entre l'exposition et la réponse

D'après les données de l'essai ARROW, des liens entre l'exposition et la réponse ont été observés à des expositions plus élevées pour toute réaction indésirable de grade 3 ou 4, l'apparition des réactions indésirables étant plus rapide au fur et à mesure que l'exposition au pralsétinib augmentait.

10.3 Pharmacocinétique

La C_{max} et la SSC du pralsétinib ont augmenté de façon irrégulière pour les doses allant de 60 mg à 600 mg une fois par jour (de 0,15 à 1,5 fois la dose recommandée) chez les patients. La proportionnalité à la dose n'a pu être établie pour les doses allant de 200 à 400 mg par jour en raison du petit nombre de patients recevant des doses autres que de 400 mg par jour. Toutefois, après l'administration d'une seule dose à des volontaires en bonne santé, on a constaté que la pharmacocinétique du pralsétinib était proportionnelle à la dose pour les doses allant de 200 à 400 mg.

Tableau 9 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du pralsétinib chez les patients atteints d'un CPNPC ayant reçu GAVRETO dans l'étude ARROW

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$SSC_{0-\infty}$ (ng•h/ml)	Cl/F (l/h)	V_z/F (l)
Dose unique (n = 87)	1 610	4,00	14,7	33 800	11,8	228
Doses répétées, état d'équilibre (n = 77)	2 830	4,00	22,2	43 900 ^a	9,10	268

^a SSC_{0-24} = surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, de 0 à 24 heures après la dose

$SSC_{0-\infty}$ = surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, de 0 à l'infini

Cl/F = clairance orale apparente, non ajustée en fonction de la biodisponibilité

C_{max} = concentration plasmatique maximale

T_{max} = temps nécessaire à l'atteinte de la concentration plasmatique maximale

$t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination apparente

V_z/F = volume de distribution apparent pendant la phase terminale, non ajusté en fonction de la biodisponibilité

Remarque : Les paramètres pharmacocinétiques sont décrits pour une dose unique (jour 1 du cycle 1) et à l'état d'équilibre (jour 15 du cycle 1) à la posologie recommandée de 400 mg une fois par jour.

Les valeurs présentées sont des moyennes géométriques, sauf pour le T_{max} (médiane) et la $t_{1/2}$ (moyenne arithmétique).

Absorption

Le temps médian écoulé avant l'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) variait de 2,0 à 4,0 heures après l'administration de doses uniques de pralsétinib allant de 60 mg à 600 mg (de 0,15 à 1,5 fois la dose recommandée approuvée). La C_{max} du pralsétinib s'est accrue de 104 % et la $SSC_{0-\infty}$, de 122 %, lorsque GAVRETO a été administré avec un repas à teneur élevée en lipides et en calories, comparativement à une administration à jeun.

Distribution

Le volume de distribution apparent moyen du pralsétinib est de 228 l. Dans des conditions *in vitro*, la liaison du pralsétinib aux protéines est de 97,1 %, et est indépendante de la concentration. Le rapport sang/plasma est de 0,6 à 0,7.

Métabolisme

Le pralsétinib est principalement métabolisé par la CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par la CYP2D6 et la CYP1A2 *in vitro*. Après l'administration d'une dose unique par voie orale d'environ 310 mg de pralsétinib radiomarqué à des sujets en bonne santé, le pralsétinib inchangé a été le composant radioactif prédominant dans le plasma, l'urine et les fèces, tandis que des quantités faibles ou infimes (~ 5 %) de ses métabolites résultant de l'oxydation (M531, M453, M549b) et de la glucuroconjugaison (M709) ont été détectées.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du pralsétinib a été de 14,7 heures après l'administration de doses uniques de pralsétinib de 400 mg (la dose recommandée), et les expositions à l'état d'équilibre sont atteintes après 3 à 5 jours, selon les estimations. La clairance orale apparente moyenne du pralsétinib à l'état d'équilibre est de 9,1 l/h.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de pralsétinib radiomarqué à des sujets en bonne santé, 72,5 % de la dose radioactive se sont retrouvés dans les fèces et 6,1 %, dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées** : aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée en fonction de l'âge (de 18 à 90 ans) quant à la pharmacocinétique du pralsétinib.
- **Sexe** : aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée en fonction du sexe quant à la pharmacocinétique du pralsétinib.
- **Origine ethnique** : aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée en fonction de la race (blanche, noire ou asiatique) quant à la pharmacocinétique du pralsétinib.
- **Insuffisance hépatique** : aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée en cas d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq LSN et taux d'AST $>$ LSN ou bilirubine totale $>$ 1 à 1,5 fois la LSN, peu importe le taux d'AST) quant à la pharmacocinétique du pralsétinib.

Lors d'une étude clinique spécifique sur l'insuffisance hépatique, après une dose unique de 200 mg de pralsétinib, l'exposition maximale était semblable chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (selon les critères de Child-Pugh) comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale, avec des rapports des moyennes géométriques (IC à 90 %) de 98,6 % (59,7; 163) pour la C_{\max} et de 112 % (65,4; 193) pour $SSC_{0-\infty}$. Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (selon les critères de Child-Pugh), la $SSC_{0-\infty}$ était également semblable comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale (85,8 % [51,1; 144]). La C_{\max} était légèrement moins élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale, avec des rapports des moyennes géométriques de la C_{\max} de 67,9 % (35,3; 131). La C_{\max} et la $SSC_{0-\infty}$ libres étaient légèrement plus élevées chez les sujets atteints d'insuffisance

hépatique grave (selon les critères de Child-Pugh) comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale, avec des rapports des moyennes géométriques de la C_{max} libre de 129 % (70,4; 236) et de la $SSC_{0-\infty}$ libre de 163 % (98,7; 268). Des résultats pharmacocinétiques semblables ont été obtenus lorsque les sujets atteints d'insuffisance hépatique étaient classés selon les critères du NCI-ODWG.

Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

- **Insuffisance rénale** : aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (Cl_{Cr} de 30 à 89 ml/min estimée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault) quant à la pharmacocinétique du pralsétinib. L'effet d'une insuffisance rénale grave (Cl_{Cr} de 15 à 29 ml/min) ou d'une insuffisance rénale terminale ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min) sur la pharmacocinétique du pralsétinib n'est pas connu.
- **Obésité** : aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée en fonction du poids corporel (de 39,5 à 156,3 kg) quant à la pharmacocinétique du pralsétinib.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 et 30 °C dans le flacon d'origine. Ne pas exposer à l'humidité. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Tout produit pharmaceutique non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :

Pralsétinib

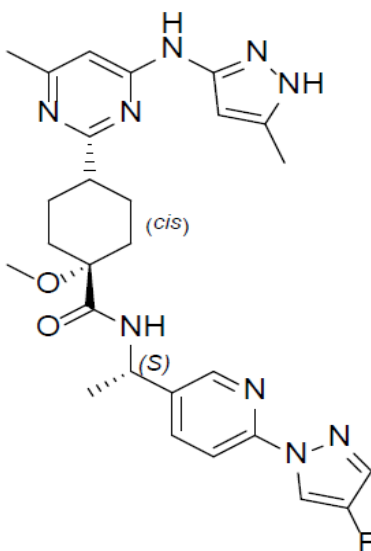
Nom chimique :

(cis)-N-((S)-1-(6-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)éthyl)-1-méthoxy-4-(4-méthyl-6-((5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)cyclohexanecarboxamide

Formule et masse moléculaires :

C₂₇H₃₂FN₉O₂/533,61 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :

Solide blanc tirant sur le blanc cassé et le jaune.

Solubilité :

La solubilité du pralsétinib en solution aqueuse diminue à des pH allant de 1,99 à 7,64, passant de 0,880 mg/ml à < 0,001 mg/ml, ce qui indique que la solubilité diminue au fur et à mesure que le pH augmente.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé non résécable ou métastatique

Tableau 10 : Résumé des données démographiques pour l'évaluation de l'efficacité en présence d'un CPNPC localement avancé non résécable ou métastatique et positif pour la fusion du gène *RET** (essai ARROW)

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
BLU-667-1101 (ARROW)	Essai multicentrique ouvert, à plusieurs cohortes et sans répartition aléatoire	400 mg de GAVRETO par voie orale, traitement d'une durée d'au moins 1 cycle (28 jours)	130 (sujets ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de platine)	60 ans (26 à 85 ans)	64 hommes 66 femmes
			107 (sujets n'ayant jamais été traités)	62 ans (30 à 87 ans)	50 hommes 57 femmes

* maladie mesurable au départ

L'efficacité de GAVRETO a été démontrée chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé non résécable ou métastatique et positif pour la fusion du gène *RET*, dans l'essai multicentrique ouvert, à plusieurs cohortes et sans répartition aléatoire ARROW (NCT03037385). Tous les patients atteints d'un CPNPC devaient présenter un cancer localement avancé non résécable ou métastatique mesurable selon les critères d'évaluation de la réponse tumorale RECIST (*Response Evaluable Criteria in Solid Tumors*), version 1.1., et une fusion *RET* selon les analyses locales (74,4 % — séquençage de nouvelle génération [48,0 %, tissu tumoral, 12,8 %, plasma, 13,6 %, origine inconnue], 24,0 % — hybridation *in situ* par fluorescence [FISH] sur tissu tumoral, 1,6 % — autre). Des patients présentant des métastases asymptomatiques au système nerveux central (SNC), y compris des patients utilisant des corticostéroïdes à une dose stable ou décroissante dans les 2 semaines précédant l'admission à l'essai, ont été admis à ce dernier. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse globale (TRG) d'après les critères RECIST, version 1.1, et la durée de la réponse (DR) déterminés par une évaluation centrale indépendante à l'insu (ECII).

Patients atteints d'un CPNPC ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de platine

L'efficacité a été évaluée chez un total de 130 patients atteints d'un CPNPC localement avancé non résécable ou métastatique et positif pour la fusion du gène *RET* ayant déjà été traités par une chimiothérapie à base de platine, et ayant reçu GAVRETO à une dose initiale de 400 mg une fois par jour par voie orale.

Les caractéristiques démographiques de ces 130 patients étaient les suivantes : 50,8 % de femmes, 40,0 % de race blanche, 50,0 % d'origine asiatique, 4,6 % d'origine hispanique/latine, âge médian de 59,0 ans (min.–max. : 26–85 ans), dont 34,6 % âgés de ≥ 65 ans. Chez la majorité des patients, l'indice fonctionnel ECOG initial était de 0 ou 1 (95,4 %) ou de 2 (3,8 %).

L'étude a été menée auprès de sujets présentant une maladie métastatique (99,2 %) ou localement avancée et non résécable (< 1 %). La majorité des sujets (96,2 %) présentaient un adénocarcinome.

Quarante virgule huit pour cent (40,8 %) des patients avaient ou avaient déjà eu des métastases au SNC. Les partenaires de fusion RET les plus fréquents étaient les gènes *KIF5B* (70,0 %) et *CCD6* (19,2 %). L'étendue du traitement à action générale antérieur est décrite au [Tableau 11](#).

Tableau 11 : Traitement à action générale antérieur chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé non résécable ou métastatique et positif pour la fusion du gène *RET* (essai ARROW)

Étendue du traitement à action générale antérieur	% des patients
Chimiothérapie à base de platine	100 %
Inhibiteur de PD-1/PD-L1	41,5 %
Inhibiteurs de kinases multiples	26,9 %
Autres traitements à action générale	31,5 %

Patients atteints d'un CPNPC positif pour la fusion du gène *RET* n'ayant jamais été traités

L'efficacité a été évaluée chez 107 patients inscrits à l'essai ARROW qui étaient atteints d'un CPNPC positif pour la fusion RET, qui n'avaient jamais été traités auparavant, et qui ont reçu GAVRETO à la dose initiale de 400 mg une fois par jour par voie orale. Conformément au protocole, tous les patients étaient considérés par l'investigateur comme n'étant pas des candidats à une chimiothérapie à base de platine.

Les caractéristiques démographiques de ces 107 patients étaient les suivantes : 53,3 % de femmes, 48,6 % de race blanche, 44,9 % d'origine asiatique, âge médian de 62,0 ans (min.–max. : 30–87 ans), dont 40,2 % âgés de ≥ 65 ans. Chez la majorité des patients, l'indice fonctionnel ECOG initial était de 0 (30,8 %) ou 1 (68,2 %).

Chez tous les patients, le CPNPC était métastatique et de type adénocarcinome. Vingt-huit pour cent (28,0 %) des patients avaient des antécédents de métastases au cerveau ou étaient porteurs de telles métastases. Les partenaires de fusion RET les plus fréquents étaient les gènes *KIF5B* (71,0 %) et *CCD6* (17,8 %).

Résultats de l'essai chez les patients atteints d'un CPNPC ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de platine

Un résumé des résultats concernant l'efficacité est présenté au [Tableau 12](#). Le temps médian écoulé avant l'obtention de la première réponse était de 1,84 mois (min.–max. : 1,3–11,4 mois) et le suivi médian pour la durée de la réponse était de 29,3 mois.

Tableau 12 : Résultats de l'essai ARROW concernant l'efficacité (patients atteints d'un CPNPC localement avancé non résécable ou métastatique et positif pour la fusion du gène *RET* ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de platine)

Paramètre d'efficacité	GAVRETO (N = 130)
Taux de réponse globale (TRG)^a (IC à 95 %)	63,1 % (54,2 %, 71,4 %)
Réponse complète (%)	6,2 %
Réponse partielle (%)	56,9 %
Durée de la réponse (DR)	(N = 82)
DR médiane, mois (IC à 95 %)	38,8 (14,8, 40,4)
DR ≥ 6 mois (%)	80,5 %

IC = intervalle de confiance

^a Taux de réponse globale confirmé selon une évaluation centrale indépendante à l'insu

Résultats d'une analyse exploratoire

Traitement antérieur par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1

Selon une analyse exploratoire, dans le sous-groupe composé des 54 patients ayant reçu un traitement par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 de façon séquentielle ou concomitante avec une chimiothérapie à base de platine, le TRG était de 59,3 % (IC à 95 % : 45,0, 72,4) et la DR médiane (N = 32) était de 22,3 mois (IC à 95 % : 8,0, non atteinte [NA]).

Métastases cérébrales

Pour ce qui est du TRG chez les patients ayant des métastases au SNC, évalué selon les critères RECIST et déterminé par une évaluation centrale indépendante à l'insu, 7 des 10 patients qui présentaient des métastases au cerveau au départ ont obtenu une réponse évaluable, dont 2 patients ayant obtenu une réponse complète des métastases au SNC. Aucun des patients sans antécédents d'atteinte du SNC ayant reçu la dose initiale de 400 mg une fois par jour n'a présenté de nouvelles métastases au SNC durant l'étude.

Résultats de l'essai chez les patients atteints d'un CPNPC positif pour la fusion du gène *RET* n'ayant jamais été traités

Un résumé des résultats concernant l'efficacité est présenté au [Tableau 13](#). Le temps médian écoulé avant l'obtention de la première réponse était de 1,84 mois (min.–max. : 0,9–6,1 mois) et le suivi médian pour la durée de la réponse était de 20,2 mois.

Tableau 13 : Résultats de l'essai ARROW concernant l'efficacité (patients atteints d'un CPNPC localement avancé non résécable ou métastatique et positif pour la fusion du gène *RET* n'ayant jamais été traités)

Paramètre d'efficacité	GAVRETO (N = 107)
Taux de réponse globale (TRG)^a (IC à 95 %)	77,6 % (68,5 %, 85,1 %)
Réponse complète (%)	6,5 %

Réponse partielle (%)	71,0 %
Durée de la réponse (DR)	(N = 83)
DR médiane, mois (IC à 95 %)	13,4 (9,4, 23,1)
DR ≥ 6 mois (%)	74,7 %

IC = intervalle de confiance

^a Taux de réponse globale confirmé selon une évaluation centrale indépendante à l'insu

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Dans des études de toxicité chronique de 4 et 13 semaines, le pralsétinib a été administré par voie orale une fois par jour à des rats Sprague-Dawley à raison respectivement de 20 à 75 mg/kg/jour et 5 à 20 mg/kg/jour et à des macaques de Buffon à raison respectivement de 2,5 à 40 mg/kg/jour et 2 à 10 mg/kg/jour. Dans les études de toxicité chronique de 13 semaines sur le rat, les organes cibles comprenaient la moelle épinière (baisse de la cellularité correspondant sur le plan histopathologique à une diminution du nombre de globules rouges et à de légères diminutions du nombre de globules blancs), les reins (réduction du poids et basophilie/minéralisation tubulaires) et les poumons (agrégation des macrophages).

Dans des études de toxicologie de 28 jours sur des rats et des singes, l'administration de pralsétinib par voie orale une fois par jour a entraîné une nécrose histologique et une hémorragie dans le cœur des animaux morts avant terme à des expositions correspondant à au moins 2,6 et 1,1 fois, respectivement, celle produite chez l'humain, selon la SSC, par la dose clinique de 400 mg. Chez les singes, la nécrose et l'hémorragie ont touché plusieurs organes (ce qui a été attribué à une sepsie avec bactéries intra-lésionnelles dans les ganglions lymphatiques, la rate, le cœur et les reins).

Dans une étude de toxicologie de 13 semaines, le pralsétinib a provoqué une hyperphosphatémie (rat) et une minéralisation de plusieurs organes (rat et singe) à des expositions correspondant à environ 2,4 à 3,5 fois et au moins 0,11 fois celle produite chez l'humain, selon la SSC, par la dose clinique de 400 mg.

Des anomalies osseuses (épaississement des épiphyses dans le sternum et le fémur) et dentaires (fractures des incisives et altération histologique de la matrice dentinaire, dégénérescence des améloblastes/odontoblastes, inflammation cellulaire mixte, nécrose des odontoblastes) étaient présentes chez le rat et pourraient être liées à l'inhibition du VEGFR/FGFR. Bien que des effets toxiques semblables n'aient pas été observés dans l'étude de 13 semaines sur le singe, le traitement par 15/7,5 mg/kg de pralsétinib dans l'étude de 28 jours a produit une dysplasie des épiphyses dans le fémur des singes à des doses produisant une exposition semblable à celle produite chez l'humain (SSC) par la dose clinique de 400 mg. Le rétablissement n'a pas été évalué dans l'étude de toxicologie de 13 semaines, mais l'épaississement des épiphyses dans le fémur et la dégénérescence des incisives n'ont pas montré de signes de rétablissement complet pendant la période de rétablissement de 14 jours de l'étude de 28 jours chez le rat.

Les autres anomalies observées à des expositions environ 2 fois plus élevées chez le rat comprenaient des modifications dégénératives des organes reproducteurs des mâles et des femelles. Une hausse de la tension artérielle a été observée chez le rat après une dose unique de 25 mg/kg (exposition 2 fois plus élevée). Pour ce qui est de l'exposition et de la toxicité locales, il n'y a pas eu de signes de troubles

gastro-intestinaux dans ni l'une ni l'autre des espèces jusqu'à une dose de 10 mg/kg. Chez le singe, à des doses supérieures, on a observé des effets gastro-intestinaux comprenant ulcérations et hémorragies des muqueuses ayant entraîné une sepsie bactérienne mortelle.

Pouvoir cancérogène

Aucune étude sur le pouvoir cancérogène du pralsétinib n'a été menée.

Génotoxicité

Le pralsétinib n'était pas mutagène *in vitro* au test bactérien de mutation inversée (Ames), avec ou sans activation métabolique. Les tests du micronoyau réalisés *in vitro* et *in vivo* se sont également révélés négatifs pour le pralsétinib.

Toxicologie sur la reproduction et le développement

Dans une étude entièrement consacrée à la fertilité et au développement embryonnaire précoce portant sur des rats traités accouplés à des rates traitées, bien que le pralsétinib n'ait pas eu d'effets manifestes sur la capacité d'accouplement ou de procréation des mâles ou des femelles, à la dose de 20 mg/kg (environ 2,5 à 3,6 fois l'exposition chez l'humain [SSC] produite par la dose clinique de 400 mg, selon les données toxicocinétiques de l'étude de toxicologie de 13 semaines sur le rat), il y a eu une résorption totale des portées chez 82 % des femelles et des pertes post-implantatoires (résorptions précoces) dans 92 % des cas; les pertes post-implantatoires sont survenues à des doses d'à peine 5 mg/kg (environ 0,3 fois l'exposition chez l'humain [SSC] produite par la dose clinique de 400 mg, selon les données toxicocinétiques de l'étude de toxicologie de 13 semaines sur le rat). Dans une étude de toxicologie chronique de 13 semaines, des rats mâles ont présenté des signes histopathologiques de dégénérescence/atrophie tubulaire dans les testicules avec débris cellulaires secondaires et réduction du nombre de spermatozoïdes dans la lumière de l'épididyme, lesquels étaient en corrélation avec une diminution du poids moyen des testicules et de l'épididyme et avec des testicules mous et de petite taille à l'examen macroscopique. Chez les rates, il y a eu une dégénérescence du corps jaune dans l'ovaire. Chez les animaux des deux sexes, ces effets ont été observés à des doses de pralsétinib de 10 mg/kg/jour ou plus, qui correspondaient à environ 0,9 fois l'exposition produite chez l'humain, selon la SSC, par la dose clinique de 400 mg.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

PrGAVRETO®

gélules de pralsétinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **GAVRETO** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **GAVRETO** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- GAVRETO ne doit être prescrit que par des médecins expérimentés dans l'administration de médicaments utilisés contre le cancer.
- GAVRETO peut être nocif pour l'enfant à naître.
- GAVRETO peut entraver la cicatrisation des plaies. Il ne faut pas prendre GAVRETO moins de 5 jours avant et moins de 14 jours après une chirurgie et avant que la plaie soit complètement cicatrisée.

GAVRETO peut causer les effets secondaires suivants :

- **Troubles pulmonaires : une pneumopathie interstitielle/pneumonite** (inflammation des poumons) pouvant être mortelle peut survenir pendant le traitement par GAVRETO.
- **Hypertension** (tension artérielle élevée) : le traitement par GAVRETO peut causer une hypertension. Votre professionnel de la santé confirmera que votre tension artérielle est normale avant le traitement et mesurera votre tension artérielle après une semaine de traitement et au moins une fois par mois par la suite. Il pourrait vous prescrire un médicament pour le traitement de l'hypertension.
- **Troubles hépatiques** : le traitement par GAVRETO peut causer des troubles hépatiques comme une **hausse des taux d'enzymes hépatiques (ALT, AST) dans le sang**. Vous subirez des analyses sanguines avant de commencer à prendre GAVRETO, toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement, puis une fois par mois par la suite. Ces analyses sanguines permettront à votre professionnel de la santé de surveiller le fonctionnement de votre foie.
- **Hémorragie** (troubles de saignement) : le traitement par GAVRETO peut causer des troubles de saignement pouvant être mortels.

Pour en savoir davantage sur ces effets secondaires graves, consultez la section *Effets secondaires graves et mesures à prendre*, ci-dessous.

Pourquoi utilise-t-on GAVRETO?

Consultez l'encadré qui suit.

Pour l'indication suivante, GAVRETO a reçu un Avis de conformité avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il peut être acheté et vendu au Canada, car son utilisation a été approuvée par Santé Canada au terme d'une évaluation, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour s'assurer que son produit agit comme il le devrait. Pour de plus amples renseignements, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

GAVRETO est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Le cancer du poumon non à petites cellules :

- est causé par un ou des gènes *RET* (*Rearranged During Transfection*) anormaux et
- ne peut être retiré par la chirurgie ou s'est propagé à d'autres parties du corps.

On effectuera un test pour déterminer si le cancer du poumon non à petites cellules est causé par des gènes *RET*.

Qu'est-ce qu'un Avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un Avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Santé Canada ne délivre un Avis de conformité avec conditions que pour les produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de détecter des maladies graves ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent s'avérer prometteurs sur le plan de l'efficacité et être de grande qualité et raisonnablement sûrs. Ils doivent aussi répondre à un besoin médical important au Canada ou être beaucoup plus sûrs que les traitements existants.

Les fabricants de produits doivent s'engager par écrit à indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, à effectuer d'autres études pour confirmer que le produit agit comme il se doit, à suivre activement la performance du médicament après sa commercialisation et à présenter ses constatations à Santé Canada.

Comment GAVRETO agit-il?

GAVRETO est un type de médicament qui cible et bloque des gènes *RET* anormaux. Ces gènes *RET* favorisent la croissance des cellules cancéreuses. GAVRETO pourrait ralentir la croissance ou la propagation des cellules tumorales cancéreuses.

Quels sont les ingrédients de GAVRETO?

Ingrédient médicinal : pralsétinib

Ingrédients non médicinaux : acide citrique, amidon prégélatinisé, bicarbonate de soude, cellulose microcristalline (CMC), dioxyde de titane, encre d'impression de qualité pharmaceutique, FD&C bleu n° 1 (bleu brillant FCF), hydroxypropylméthylcellulose (HPMC, hypromellose) et stéarate de magnésium

GAVRETO se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

- Gélules à 100 mg de pralsétinib

N'utilisez pas GAVRETO dans le cas suivant :

- vous êtes allergique au pralsétinib ou à n'importe quel autre ingrédient de GAVRETO.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir GAVRETO, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :

- avez des antécédents de troubles pulmonaires ou respiratoires autres que le cancer du poumon;
- souffrez ou avez déjà souffert d'hypertension;
- souffrez ou avez déjà souffert de troubles hépatiques;
- êtes enceinte ou prévoyez concevoir;
- allaitez ou prévoyez allaiter;
- avez moins de 18 ans;
- avez 65 ans ou plus, parce que vous êtes alors plus susceptible de présenter des effets secondaires, qui peuvent être graves;
- avez subi ou devez subir une chirurgie.

Autres mises en garde

Grossesse et allaitement

Femmes

- Si vous êtes ou croyez être enceinte ou si vous êtes en mesure de concevoir, vous devez discuter de certains risques avec votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas prendre GAVRETO si vous êtes enceinte, car le médicament pourrait être nocif pour l'enfant à naître.
- Si vous êtes en mesure de concevoir :
 - votre professionnel de la santé effectuera un test de grossesse avant d'amorcer le traitement par GAVRETO. Le test devra démontrer que vous n'êtes pas enceinte.
 - vous devez éviter de devenir enceinte pendant que vous prenez GAVRETO.
 - vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement et pendant au moins 2 semaines après la prise de la dernière dose. Vous ne devez pas utiliser de méthode de contraception hormonale (comme la pilule anticonceptionnelle), car GAVRETO pourrait la rendre inefficace. Parlez à votre professionnel de la santé des méthodes de contraception que vous pourriez utiliser.
 - si vous concevez ou croyez avoir conçu pendant le traitement par GAVRETO, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder.
- Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par GAVRETO et pendant au moins une semaine après la prise de la dernière dose.

Hommes

- Si votre partenaire sexuelle est en mesure de concevoir, utilisez une méthode de contraception très efficace, y compris une méthode barrière (telle qu'un condom), pendant que vous prenez GAVRETO et pendant au moins une semaine après la prise de la dernière dose.

Fertilité des hommes et des femmes

- GAVRETO peut réduire la fertilité. Parlez à votre professionnel de la santé si cela vous préoccupe.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

- Avant d'accomplir des tâches qui exigent une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à GAVRETO.

Examens et tests : vous consulterez régulièrement votre professionnel de la santé pendant le

traitement. Celui-ci surveillera votre état de santé au moyen...

- d'examens physiques avec contrôle de la tension artérielle
- d'analyses sanguines
- d'examens diagnostiques, comme une tomographie.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec GAVRETO :

- Médicaments contre les infections fongiques, tels que le voriconazole, le fluconazole, l'itraconazole et le kétoconazole
- Médicaments contre les infections bactériennes, tels que la rifampine et la clarithromycine
- Médicaments contre l'infection par le VIH, tels que l'éfavirenz, l'indinavir et le ritonavir
- Un médicament utilisé pour supprimer le système immunitaire, appelé « cyclosporine »
- Médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, tels que le diltiazem et le vérapamil
- Un médicament contre les convulsions, appelé « phénobarbital »

Comment GAVRETO s'administre-t-il?

- Prenez GAVRETO en suivant fidèlement les instructions de votre professionnel de la santé.
- Prenez GAVRETO à jeun. Ne mangez rien au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise de GAVRETO.
- Ne changez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre GAVRETO, à moins que votre professionnel de la santé vous le demande.
- Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé. Il pourrait interrompre ou abandonner le traitement ou en réduire la dose selon votre état de santé, ou si vous prenez certains autres médicaments ou présentez certains effets secondaires.

Dose habituelle

Adultes

- Prenez 400 mg (4 gélules à 100 mg) par la bouche une fois par jour.
- Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé. Il pourrait interrompre ou abandonner le traitement ou en réduire la dose selon votre état de santé, ou si vous prenez certains autres médicaments ou présentez certains effets secondaires.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de GAVRETO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez omis une dose de GAVRETO :

- Prenez la dose omise dès que vous vous en rendez compte, le jour même, et prenez la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain.
- Si vous ne vous apercevez pas de votre oubli le jour même, ne prenez pas une dose supplémentaire le lendemain.
- Si vous vomissez après avoir pris une dose de GAVRETO, ne prenez pas une autre dose le jour même. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à GAVRETO?

Lorsque vous prenez GAVRETO, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

- Constipation
- Diarrhée
- Bouche sèche
- Saignement du nez, des gencives ou du vagin
- Altération du goût
- Toux
- Fièvre
- Mal de tête
- Étourdissements
- Yeux secs, vision trouble
- Fatigue
- Mal de ventre
- Douleur des muscles, des articulations, du cou, des os, des nerfs, de la poitrine, du dos, des bras et/ou des jambes
- Faiblesse et spasmes musculaires
- Nausées, vomissements
- Enflure : paupières, visage, mains et pieds
- Ecchymoses
- Éruption cutanée

Votre professionnel de la santé effectuera certains tests avant, pendant et après votre traitement, dont des analyses sanguines pour vérifier votre numération globulaire (nombre de globules sanguins) et l'état de votre foie. Les tests pourraient devoir être plus fréquents. Si les résultats des tests sont anormaux et si vous devez recevoir un traitement, votre professionnel de la santé vous le dira.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pouls irrégulier, teint pâle, essoufflement, faiblesse		✓	
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, maux de tête, problèmes de vision, confusion, étourdissements ou évanouissement, saignements de nez, douleur ou oppression thoracique et/ou enflure des chevilles et des jambes; OU aucun symptôme dans certains cas.		✓	
Troubles hépatiques (hausse du taux d'enzymes hépatiques [ALT, AST] dans le sang) : urines foncées, fatigue, perte d'appétit, nausées ou vomissements, somnolence, saignements ou ecchymoses, jaunissement de la peau ou des yeux, douleur à la partie supérieure droite de l'estomac		✓	
Leucopénie, lymphopénie, neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, douleurs et symptômes pseudo-grippaux		✓	
Pneumonie (infection pulmonaire) : douleur thoracique à la respiration ou à la toux, confusion, toux pouvant produire des mucosités, fatigue, fièvre, transpiration et grands frissons, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement		✓	
Pneumopathie interstitielle/ pneumonite (inflammation du tissu pulmonaire) : essoufflement,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
toux, fatigue, perte d'appétit, perte de poids involontaire			
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes sanguines) : ecchymoses ou saignements durant plus longtemps que d'habitude quand vous vous blessez, fatigue et faiblesse		✓	
Infection des voies urinaires (infection de l'appareil urinaire, soit les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure à la miction, mictions fréquentes, sang ou pus dans l'urine, douleur au bassin ou au bas du dos, urines très odorantes ou nauséabondes, urines troubles, fièvre ou frissons, nausées ou vomissements.		✓	
FRÉQUENT			
Hémorragies (troubles de saignement) : saignements ou ecchymoses cutanés inhabituels, urines roses ou brunes, sang dans l'urine, menstruations plus abondantes que d'habitude, saignements vaginaux inhabituels, fréquents saignements de nez		✓	
Colite (inflammation intestinale) : diarrhée grave ou persistante, douleur abdominale, nausées et vomissements, fièvre		✓	
Hémorragie digestive (hémorragie de toute partie du tube digestif, entre la bouche et l'anus) : (hémorragie de l'œsophage, de l'estomac ou de la partie initiale de l'intestin grêle) : sang dans les vomissements ou vomissements qui ressemblent à du marc de café, selles goudronneuses noires, sang			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
rouge vif dans les selles ou provenant du rectum, pouls rapide, faible tension artérielle, faible débit urinaire, confusion, faiblesse, étourdissements; (hémorragie du gros intestin, du rectum) : sang rouge vif dans les selles ou provenant du rectum, pouls rapide, faible tension artérielle, faible débit urinaire, confusion, faiblesse, étourdissements			
Hémoptysie : toux ramenant du sang ou des caillots de sang		✓	
Hémorragie intracérébrale, intracrânienne (hémorragie dans le cerveau/le crâne) : mal de tête soudain et intense, confusion, somnolence ou difficulté à être réveillé, modification du langage, nausées et vomissements, crises épileptiques, perte de conscience			✓
Troubles du système nerveux : trouble de la démarche, trouble de l'équilibre, chutes, étourdissements, sensation ébrieuse, vision double, nausées, faiblesse, engourdissement ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler, maux de tête intenses, perturbation de la vision, perte de conscience, confusion, désorientation		✓	
Pancytopénie (diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes) : faible nombre de globules rouges : pâleur de la peau, fatigue, pouls rapide, essoufflement; faible nombre de globules blancs : fièvre et symptômes d'infection tels que		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
toux; faible nombre de plaquettes : tendance aux ecchymoses et saignements très abondants			
Sepsie (infection du sang) : fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle élevée ou très basse, peu ou pas d'urine, faible tension artérielle, palpitations, respiration rapide, pouls rapide			✓
Stomatite (inflammation et ulcération de la bouche et des lèvres) : gencives douloureuses, rouges, luisantes ou enflées, plaies sur la langue, dans la bouche ou dans la gorge, sang dans la bouche, déglutition ou élocution difficile ou douloureuse, bouche sèche, légère sensation de brûlure ou douleur causée par la consommation d'aliments		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez les gélules entre 15 et 30 °C dans leur flacon d'origine.
- N'exposez pas les gélules à l'humidité.
- Gardez les gélules hors de la portée et de la vue des enfants.
- Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Pour en savoir plus sur GAVRETO :

- communiquez avec votre professionnel de la santé.
- consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (www.rochecanada.com), ou peut être obtenu en composant le 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffman-La Roche Limited/Limitée.

GAVRETO® est une marque déposée de Blueprint Medicines Corporation, utilisée sous licence.

© 2024 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Dernière révision :15 novembre 2024



Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8