

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GAVRETO 100 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di pralsetinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula rigida opaca di colore azzurro, di dimensione 0 (22 mm di lunghezza x 7 mm di larghezza) con le diciture "BLU-667" e "100 mg" stampate rispettivamente sul corpo e sulla testa dell'involucro della capsula in inchiostro bianco.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Gavreto è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene *REarranged during Transfection* (RET) non precedentemente trattati con un inibitore di RET.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico esperto nella somministrazione di medicinali antitumorali.

La scelta dei pazienti per il trattamento del NSCLC in stadio avanzato positivo per la fusione di RET deve basarsi su un metodo analitico validato.

#### Posologia

La dose raccomandata è 400 mg di pralsetinib una volta al giorno a stomaco vuoto (vedere modo di somministrazione). Il trattamento deve continuare fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

In caso di vomito dopo l'assunzione di una dose di pralsetinib, il paziente non deve assumere un'altra dose, ma proseguire il trattamento con la dose programmata successiva.

#### *Dosi dimenticate*

In caso di dimenticanza di una dose di pralsetinib, è necessario compensare questa dose il prima possibile il giorno stesso. Il giorno successivo deve essere ripreso il regolare schema posologico giornaliero di pralsetinib.

### Modifiche della dose per reazioni avverse

Per gestire le reazioni avverse in base alla severità e alla presentazione clinica è possibile prendere in considerazione la sospensione del trattamento, con o senza riduzione della dose.

La dose può essere ridotta con decrementi di 100 mg fino a una dose minima di 100 mg una volta al giorno. Nei pazienti che non riescono a tollerare 100 mg per via orale una volta al giorno, il trattamento con Gavreto deve essere interrotto definitivamente.

Nella Tabella 1 sono indicate le modifiche della dose raccomandate per reazioni avverse.

**Tabella 1. Modifiche raccomandate della dose di Gavreto per reazioni avverse**

<b>Reazione avversa</b>	<b>Severità<sup>a</sup></b>	<b>Modifica della dose</b>
<b>Polmonite /malattia polmonare interstiziale (ILD)</b> (vedere paragrafo 4.4)	Grado 1 o 2	Sospendere il trattamento con Gavreto fino alla risoluzione. Riprendere il trattamento a una dose ridotta. In caso di polmonite/ILD ricorrente, interrompere il trattamento con Gavreto definitivamente.
	Grado 3 o 4	Interrompere il trattamento definitivamente per polmonite/ILD.
<b>Ipertensione</b>	Grado 3	In caso di ipertensione di grado 3 che persiste nonostante una terapia antipertensiva ottimale, sospendere il trattamento con Gavreto. Una volta controllata l'ipertensione, riprendere il trattamento a una dose ridotta.
	Grado 4	Interrompere il trattamento con Gavreto definitivamente.
<b>Incremento delle transaminasi</b>	Grado 3 o 4	Sospendere il trattamento con Gavreto e monitorare i livelli di aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT) una volta a settimana fino alla regressione al grado 1 o al valore basale. Riprendere il trattamento a una dose ridotta. Se l'aumento delle transaminasi si ripresenta di grado uguale o superiore a 3, interrompere il trattamento con Gavreto definitivamente.

<b>Reazione avversa</b>	<b>Severità<sup>a</sup></b>	<b>Modifica della dose</b>
<b>Eventi emorragici</b>	Grado 3 o 4	Sospendere il trattamento con Gavreto fino alla regressione al grado 1. Riprendere il trattamento a una dose ridotta. In caso di eventi emorragici potenzialmente letali o ricorrenti severi, interrompere il trattamento con Gavreto definitivamente.
<b>Prolungamento del QT</b>	Grado 3	In caso di intervalli del QT corretto (QTc) > 500 ms, sospendere il trattamento con Gavreto fino a quando l'intervallo QTc torna a un valore < 470 ms. Se i fattori di rischio che causano il prolungamento del QT vengono identificati e corretti, riprendere il trattamento alla stessa dose. Se altri fattori di rischio che causano il prolungamento del QT non vengono identificati, riprendere il trattamento a una dose ridotta.
	Grado 4	Se il paziente presenta aritmia potenzialmente letale, interrompere il trattamento con Gavreto definitivamente.
<b>Altre reazioni avverse clinicamente significative</b> (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3 o 4	Sospendere il trattamento con Gavreto fino al miglioramento a un grado ≤ 2. Riprendere il trattamento alla dose ridotta. In caso di reazioni avverse di grado 4 ricorrenti, interrompere il trattamento definitivamente.

<sup>a</sup> Le reazioni avverse sono classificate in base ai *Common Terminology Criteria for Adverse Events* del National Cancer Institute (NCI-CTCAE), versione 4.03.

*Modifica della dose per l'utilizzo con inibitori del citocromo P-450 (CYP)3A4 e/o inibitori della glicoproteina P (P-gp)*

L'uso concomitante di pralsetinib con qualsiasi dei seguenti inibitori deve essere evitato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5):

- Inibitori combinati della P-gp e potenti inibitori del CYP3A4
- Potenti inibitori del CYP3A4
- Moderati inibitori del CYP3A4
- Inibitori della P-gp
- Inibitori combinati della P-gp e moderati inibitori del CYP3A4

Se la somministrazione concomitante con qualsiasi inibitore sopraindicato non può essere evitata, la dose corrente di pralsetinib deve essere ridotta come raccomandato nella Tabella 2. Dopo che la somministrazione concomitante degli inibitori è stata interrotta da 3-5 emivite di eliminazione

dell'inibitore stesso, deve essere ripristinata la dose di pralsetinib assunta prima dell'utilizzo dell'inibitore.

**Tabella 2. Modifiche raccomandate della dose di Gavreto per la somministrazione concomitante con inibitori del CYP3A4 e/o inibitori della P-gp**

Dose corrente di Gavreto	Dose raccomandata di Gavreto	
	Inibitori combinati della P-gp e potenti inibitori del CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenti inibitori del CYP3A4</li> <li>• Moderati inibitori del CYP3A4</li> <li>• Inibitori della P-gp</li> <li>• Inibitori combinati della P-gp e moderati inibitori del CYP3A4</li> </ul>
400 mg per via orale una volta al giorno	200 mg per via orale una volta al giorno	300 mg per via orale una volta al giorno
300 mg per via orale una volta al giorno	200 mg per via orale una volta al giorno	200 mg per via orale una volta al giorno
200 mg per via orale una volta al giorno	100 mg per via orale una volta al giorno	100 mg per via orale una volta al giorno

#### *Modifica della dose per l'utilizzo con induttori del CYP3A4*

L'uso concomitante di pralsetinib con potenti o moderati induttori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale*

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina [ $CL_{CR}$ ] 30-89 mL/min stimata con la formula di Cockcroft-Gault). Pralsetinib non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale severa ( $CL_{CR}$  15-29 mL/min) o insufficienza renale in stadio terminale ( $CL_{CR} < 15$  mL/min). Poiché l'eliminazione di pralsetinib per via renale è trascurabile, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale severa o insufficienza renale in stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nei pazienti con lieve compromissione epatica (bilirubina totale  $\leq$  limite superiore della norma [ULN] e aspartato aminotransferasi [AST]  $>$  ULN o bilirubina totale  $>$  1-1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST), con compromissione epatica moderata (bilirubina totale  $>$  1,5 a 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) o severa (bilirubina totale  $>$  3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) (vedere paragrafo 5.2).

### *Anziani*

Nei pazienti di età uguale o superiore a 65 anni non si raccomanda alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.1).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di pralsetinib nei pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni con NSCLC in stadio avanzato positivo per fusione di RET non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Gavreto è un medicinale per uso orale. I pazienti devono ingerire le capsule rigide intere con un bicchiere d'acqua a stomaco vuoto. Non devono mangiare per almeno due ore prima e almeno un'ora dopo l'assunzione di pralsetinib (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Polmonite /ILD

Nei pazienti trattati con pralsetinib nell'ambito delle sperimentazioni cliniche sono stati segnalati casi di polmonite /ILD severa, potenzialmente letale o fatale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che presentano polmonite o ILD clinicamente sintomatica sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche.

Ai pazienti deve essere indicato di contattare subito l'operatore sanitario per segnalare la comparsa o il peggioramento di sintomi respiratori.

I pazienti che presentano sintomi respiratori indicativi di polmonite /ILD (per es. dispnea, tosse e febbre) acuti o in peggioramento devono essere esaminati per escludere altre potenziali cause. Se la polmonite /ILD è ritenuta correlata a pralsetinib, è necessario sospendere il trattamento con Gavreto, ridurre le dosi o interromperlo definitivamente in base alla severità della polmonite /ILD confermata (vedere paragrafo 4.2).

### Ipertensione

Nei pazienti trattati con pralsetinib nell'ambito delle sperimentazioni cliniche è stata osservata ipertensione (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei casi, l'ipertensione correlata al trattamento è stata gestita con medicinali antipertensivi.

Il trattamento con Gavreto non deve essere iniziato nei pazienti con ipertensione non controllata. Prima di iniziare il trattamento con Gavreto, l'ipertensione preesistente deve essere adeguatamente controllata. Si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa dopo 1 settimana, successivamente almeno una volta al mese e secondo quanto clinicamente indicato. La terapia antipertensiva deve essere iniziata o aggiustata in funzione di quanto appropriato. In base alla severità dell'ipertensione osservata durante il trattamento con Gavreto, è necessario sospendere la terapia, ridurre le dosi o interromperla definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

### Incremento delle transaminasi

Nei pazienti trattati con pralsetinib nell'ambito delle sperimentazioni cliniche sono stati segnalati casi severi di aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.8).

I livelli di ALT e AST devono essere monitorati prima di iniziare il trattamento con Gavreto, ogni 2 settimane nei primi 3 mesi, successivamente una volta al mese e secondo quanto clinicamente indicato. In base alla severità degli incrementi delle transaminasi osservati durante il trattamento con

Gavreto, è necessario sospendere la terapia con Gavreto, ridurne la dose o interromperla definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

### Eventi emorragici

Con Gavreto possono manifestarsi eventi emorragici severi, anche fatali. Nei pazienti con emorragia potenzialmente letale o ricorrente severa, il trattamento con Gavreto deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

### Prolungamento del QT

Nei pazienti trattati con Gavreto nell'ambito delle sperimentazioni cliniche è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, prima di iniziare il trattamento con Gavreto, i pazienti devono presentare un intervallo QTc  $\leq 470$  ms e livelli sierici di elettroliti nella norma. Ipokaliemia, ipomagnesemia e ipocalcemia devono essere corrette sia prima che durante il trattamento con Gavreto. Gli elettrocardiogrammi (ECG) e i livelli sierici di elettroliti devono essere monitorati alla fine della prima settimana e alla fine del primo mese di trattamento con Gavreto, quindi periodicamente secondo quanto clinicamente indicato, a seconda anche della presenza di altri fattori di rischio (per es. diarrea intercorrente, vomito, nausea, medicinali concomitanti).

Pralsetinib deve essere usato con cautela nei pazienti con storia clinica per aritmie cardiache o prolungamento dell'intervallo QT, nonché nei pazienti in trattamento con potenti inibitori del CYP3A4 o con medicinali notoriamente associati a prolungamento del QT/QTc.

Può essere necessario sospendere il trattamento con Gavreto, modificarne la dose o interromperlo definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

### Tubercolosi

La tubercolosi, per lo più extrapolmonare, è stata riportata in pazienti trattati con Gavreto. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere valutati per tubercolosi attiva e inattiva ("latente"), secondo le raccomandazioni locali. Nei pazienti con tubercolosi attiva o latente, una terapia antimicotubercolare standard deve essere avviata prima dell'inizio del trattamento con Gavreto.

### Interazioni farmacologiche

La somministrazione concomitante di Gavreto con inibitori combinati della P-gp e potenti inibitori del CYP3A4, inibitori della P-gp, potenti o moderati inibitori del CYP3A4 o con inibitori combinati della P-gp e moderati inibitori del CYP3A4 deve essere evitata in quanto possono comportare un aumento della concentrazione plasmatica di pralsetinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

La somministrazione concomitante di Gavreto con potenti o moderati induttori del CYP3A4 deve essere evitata in quanto possono comportare una riduzione della concentrazione plasmatica di pralsetinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

### Fertilità e gravidanza

Durante il trattamento con Gavreto e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose, i pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci, compreso un metodo di barriera (vedere paragrafo 4.6).

Alle donne in età fertile deve essere indicato di evitare di iniziare una gravidanza nel corso della terapia con Gavreto. Durante il trattamento con pralsetinib, le pazienti devono adottare un metodo contraccettivo non ormonale altamente efficace, in quanto pralsetinib può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali. Se l'utilizzo di un metodo contraccettivo ormonale è inevitabile, al metodo ormonale deve essere associato il preservativo. L'uso delle misure contraccettive deve proseguire per almeno 2 settimane dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

## Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula rigida, cioè essenzialmente “senza sodio”.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

### *Inibitori del CYP3A4 e/o inibitori della P-gp*

Inibitori della P-gp: la co-somministrazione di una dose singola di pralsetinib 200 mg con ciclosporina dose singola da 600 mg (un inibitore della P-gp e del CYP3A4 debole-moderato) in soggetti sani ha aumentato l' $AUC_{0-\infty}$  del pralsetinib dell'81% e la  $C_{max}$  del 48%, rispetto a una dose di 200 mg di pralsetinib somministrata da sola.

Inibitori combinati di P-gp e potenti inibitori del CYP3A4: la somministrazione concomitante di 200 mg di pralsetinib una volta al giorno con itraconazolo 200 mg una volta al giorno (un inibitore della P-gp e potente inibitore del CYP3A4) ha aumentato l' $AUC_{0-\infty}$  del 251% e la concentrazione massima ( $C_{max}$ ) di pralsetinib dell'84% rispetto a pralsetinib in monoterapia.

La somministrazione concomitante di pralsetinib con inibitori della P-gp e/o potenti o moderati inibitori del CYP3A4 può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di pralsetinib, che può incrementare il rischio di reazioni avverse a pralsetinib. La somministrazione concomitante di pralsetinib con i seguenti inibitori deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4.):

- inibitori combinati della P-gp e potenti inibitori del CYP3A4 (inclusi, ma non limitati a, ketoconazolo, itraconazolo, cobicistat, claritromicina, ritonavir o saquinavir)
- potenti inibitori del CYP3A4 (inclusi, ma non limitati a, telitromicina, troleandomicina, voriconazolo, ceritinib, idelalisib, nefazodone, nelfinavir o succo di pompelmo)
- inibitori moderati del CYP3A4 (inclusi, ma non limitati a, aprepitant, ciprofloxacina, conivaptan, crizotinib, fluconazolo, fluvoxamina, imatinib, isavuconazolo o tofisopam)
- inibitori della P-gp (inclusi, ma non limitati a, ciclosporina, carvedilolo o chinidina)
- inibitori combinati della P-gp e inibitori moderati del CYP3A4 (inclusi, ma non limitati a, dronedarone, diltiazem, eritromicina, verapamil).

Se la somministrazione concomitante con qualsiasi degli inibitori sopraindicati non può essere evitata, è necessario ridurre la dose corrente di pralsetinib (paragrafo 4.2).

### *Potenti Induttori del CYP3A4*

La somministrazione concomitante di pralsetinib con potenti induttori del CYP3A4 può comportare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di pralsetinib, che può diminuire l'efficacia di pralsetinib. La somministrazione concomitante di 400 mg di pralsetinib come singola dose con rifampicina 600 mg una volta al giorno (un potente induttore del CYP3A4) ha ridotto la  $C_{max}$  di pralsetinib del 30% e l' $AUC_{0-\infty}$  del 68%. Pertanto, la somministrazione concomitante di pralsetinib con potenti induttori del CYP3A4 (inclusi, ma non limitati a carbamazepina, fenitoina, rifabutina, rifampicina ed erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]) deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

### *Substrati sensibili di CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 e MATE2-K con ristretto indice terapeutico*

La somministrazione concomitante di pralsetinib può alterare l'esposizione a substrati sensibili degli enzimi del CYP (CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C8) e dei trasportatori (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 e MATE2-K). I farmaci substrati di questi enzimi del CYP e di questi trasportatori con ristretto indice terapeutico (inclusi, ma non limitati a ciclosporina, paclitaxel e warfarin) devono essere evitati.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/contraccezione nelle donne e negli uomini

Le donne in età fertile devono essere informate del fatto che pralsetinib può causare danno fetale (vedere paragrafo 5.3).

Prima di iniziare il trattamento con Gavreto deve essere verificato lo stato di gravidanza delle donne in età fertile.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive non ormonali altamente efficaci durante il trattamento e per almeno 2 settimane dopo l'ultima dose di Gavreto (vedere paragrafo 4.4).

Gli uomini con partner di sesso femminile in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci, compreso un metodo di barriera, durante il trattamento con Gavreto e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di Gavreto.

Alle pazienti deve essere indicato di contattare subito l'operatore sanitario in caso di gravidanza nota o sospetta durante il trattamento con Gavreto.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di pralsetinib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

In base al suo meccanismo d'azione e ai risultati sugli animali, pralsetinib può arrecare danno al feto quando somministrato a donne in gravidanza.

Gavreto non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con pralsetinib.

### Allattamento

Non è noto se pralsetinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per il bambino allattato con latte materno non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Gavreto e per 1 settimana dopo l'ultima dose.

### Fertilità

Non esistono dati clinici relativi agli effetti di pralsetinib sulla fertilità.

In base ai dati non clinici di sicurezza, è possibile che la fertilità venga compromessa durante il trattamento con pralsetinib (vedere paragrafo 5.3). Prima del trattamento, uomini e donne devono richiedere una consulenza su come preservare in modo efficace la fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Gavreto altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Si deve prestare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, in quanto i pazienti possono manifestare stanchezza durante il trattamento con Gavreto (vedere paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state anemia (53,0%), aspartato aminotransferasi aumentata (49,1%), neutropenia (46,7%), dolore muscoloscheletrico (44,4%), stipsi (43,9%), stanchezza (42,2%), alanina aminotransferasi aumentata (37,0%), leucopenia (37,0%) e ipertensione (35,0%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state infezione polmonare (15,6%), polmonite (5,7%) e anemia (5,2%).

Le reazioni avverse severe più comuni sono state anemia (22,4%), neutropenia (21,1%), ipertensione (17,6%), polmonite (15,4%) e linfopenia (17,4%).

In base ai dati delle sperimentazioni cliniche, a esposizioni più elevate sono state osservate correlazioni esposizione-risposta per tutte le reazioni avverse di grado 3 o 4. All'aumentare dell'esposizione a pralsetinib corrispondeva un tempo all'insorgenza di reazioni avverse più breve.

Nel 46,7% dei pazienti trattati con Gavreto sono state registrate riduzioni della dose dovute a reazioni avverse. Le reazioni avverse più comuni che hanno comportato riduzioni della dose sono state neutropenia (15,6%), anemia (10,6%), linfopenia (7,2%), polmonite (5,7%), creatinfosfochinasi ematica aumentata (5,2%), ipertensione (4,8%), leucopenia (4,6%) e affaticamento (4,1%).

L'interruzione definitiva del trattamento a causa di reazioni avverse si è verificata nel 10,6% dei pazienti trattati con Gavreto. Le reazioni avverse più comuni che hanno comportato l'interruzione definitiva del trattamento con Gavreto sono state l'infezione polmonare e la polmonite (2,6% e 2,2% rispettivamente).

### Tabella delle reazioni avverse

La popolazione di sicurezza comprende complessivamente 540 pazienti, tra cui 281 pazienti con NSCLC in stadio avanzato e pazienti con altri tumori solidi (compresi cancro della tiroide positivo per fusione di RET e cancro midollare della tiroide con mutazione di RET), trattati con pralsetinib a una dose iniziale di 400 mg (vedere paragrafo 5.1). Tra le indicazioni non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nel profilo di sicurezza.

Le reazioni avverse segnalate in pazienti trattati con Gavreto nello studio ARROW sono riportate di seguito (Tabella 3) in base alla classificazione per sistemi e organi secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) e alla frequenza.

La frequenza viene definita in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di frequenza e severità.

**Tabella 3. Reazioni avverse segnalate in tutti i pazienti trattati con 400 mg di Gavreto nello studio ARROW (N = 540)**

Classificazione per sistemi e organi/ Reazioni avverse	Categoria di frequenza	Tutti i gradi %	Gradi 3-4 %
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			
Infezione polmonare <sup>1</sup>	Molto comune	22,4	13,1
Infezione delle vie urinarie		14,8	4,4
Tubercolosi <sup>2</sup>	Non comune	0,7	0,4
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Anemia <sup>3</sup>	Molto comune	53,0	22,4
Neutropenia <sup>4</sup>		46,7	21,1
Leucopenia <sup>5</sup>		37,0	8,9
Linfopenia <sup>6</sup>		26,9	17,4
Trombocitopenia <sup>7</sup>		19,6	4,8
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
Ipocalcemia	Molto comune	23,1	3,9
Iperfosfatemia		17,4	0,2
Ipoalbuminemia		14,8	-
Ipofosfatemia		13,0	6,7
Iponatriemia		12,2	4,4
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Cefalea <sup>8</sup>	Molto comune	18,0	0,6
Disturbo del gusto <sup>9</sup>		16,7	-
<b>Patologie vascolari</b>			
Iperensione <sup>10</sup>	Molto comune	35,0	17,6
Emorragia <sup>11</sup>		20,6	3,9
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			
Tosse <sup>12</sup>	Molto comune	28,1	0,6
Dispnea		20,4	2,0
Polmonite <sup>13</sup>		12,2	3,3
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
Stipsi	Molto comune	43,9	0,6
Diarrea		33,1	3,1
Nausea		19,6	0,2
Dolore addominale <sup>14</sup>		17,8	1,5
Bocca secca		16,5	-
Vomito		14,8	1,1
Stomatite <sup>15</sup>	Comuni	6,9	1,3
<b>Patologie epatobiliari</b>			
Aspartato aminotransferasi aumentata*	Molto comune	49,1	6,9
Alanina aminotransferasi aumentata*		37,0	4,8
Iperbilirubinemia <sup>16</sup>		14,4	1,7
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
Eruzione cutanea <sup>17</sup>	Molto comune	19,1	-
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
Dolore muscoloscheletrico <sup>18</sup>	Molto comune	44,4	2,6
Creatinfosfochinasi ematica aumentata		16,7	7,6
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Affaticamento <sup>19</sup>	Molto comune	42,2	4,1
Edema <sup>20</sup>		31,5	0,2
Piressia		27,8	1,5
<b>Patologie cardiache</b>			
Prolungamento del QT <sup>21</sup>	Comune	5,2	0,4

Classificazione per sistemi e organi/ Reazioni avverse	Categoria di frequenza	Tutti i gradi %	Gradi 3-4 %
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Creatinina ematica aumentata	Molto comune	25,4	0,6
<b>Esami diagnostici</b>			
Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Molto comune	12,0	1,5

- <sup>1</sup> Include polmonite, polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, polmonite da *Cytomegalovirus*, polmonite atipica, infezione polmonare, polmonite batterica, polmonite da *Haemophilus*, polmonite da influenza, polmonite streptococcica, polmonite da moraxella, polmonite da stafilococco, polmonite da pseudomonas, polmonite micobatterica atipica, polmonite da legionella.
- <sup>2</sup> la maggior parte dei casi ha riportato tubercolosi extrapolmonare come tubercolosi linfonodale, tubercolosi peritoneale o tubercolosi renale
- <sup>3</sup> Include anemia, ematocrito diminuito, conta eritrocitaria diminuita, emoglobina diminuita, anemia aplastica.
- <sup>4</sup> Include conta dei neutrofili diminuita, neutropenia.
- <sup>5</sup> Include conta dei leucociti diminuita, leucopenia.
- <sup>6</sup> Include linfopenia, conta dei linfociti diminuita.
- <sup>7</sup> Include trombocitopenia, conta piastrinica diminuita.
- <sup>8</sup> Include cefalea, cefalea muscolotensiva
- <sup>9</sup> Include ageusia, disgeusia.
- <sup>10</sup> Include ipertensione, pressione arteriosa aumentata.
- <sup>11</sup> Include *39 preferred term* dal SMQ per emorragia (esclusi i termini di laboratorio) in senso stretto, con l'esclusione dei termini relativi a somministrazione invasiva di farmaco, termini relativi a rottura, coagulopatia intravascolare disseminata, termini relativi a emorragie traumatiche e termini emorragici relativi a gravidanza, nascita o neonatali.
- <sup>12</sup> Include tosse, tosse produttiva.
- <sup>13</sup> Include polmonite, malattia polmonare interstiziale.
- <sup>14</sup> Include dolore addominale, dolore addominale superiore.
- <sup>15</sup> Include stomatite, ulcera aftosa.
- <sup>16</sup> Include bilirubina ematica aumentata, iperbilirubinemia, bilirubina coniugata aumentata, bilirubina ematica non coniugata aumentata.
- <sup>17</sup> Include eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, dermatite acneiforme, eritema, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea papulare, esantema pustoloso, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea eritematosa.
- <sup>18</sup> Include dolore toracico muscoloscheletrico, mialgia, artralgia, dolore agli arti, dolore al collo, dolore muscoloscheletrico, dolore dorsale, dolore osseo, dolore spinale, rigidità muscoloscheletrica.
- <sup>19</sup> Include astenia, affaticamento.
- <sup>20</sup> Include edema, tumefazione del viso, tumefazione periferica, edema periferico, edema della faccia, edema periorbitale, edema palpebrale, edema generalizzato, tumefazione, edema localizzato.
- <sup>21</sup> Include prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, sindrome del QT lungo.
- \* Sono state anche segnalate transaminasi aumentate per il 3,7% (0,6% di grado 3-4).

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Polmonite /ILD

L'12,2% di 540 pazienti con NSCLC o altri tumori solidi arruolati nello studio ARROW trattati con Gavreto ha sviluppato polmonite e ILD (vedere paragrafo 4.4). Tra i pazienti con polmonite/ILD, il tempo mediano all'insorgenza è stato di 16,1 settimane.

Il 5,7% dei pazienti ha segnalato reazioni avverse gravi di polmonite/ILD, tra cui eventi di grado 3 (2,8%), di grado 4 (0,6%) e un evento fatale (di grado 5) (0,2%).

Nelle sperimentazioni cliniche, dopo la sospensione del trattamento e la riduzione della dose, la maggior parte dei pazienti con polmonite di grado 1 o 2 è riuscita a proseguire il trattamento senza polmonite/ILD ricorrente. Si sono verificate sospensione del trattamento nell'8,9% dei pazienti, riduzione della dose nel 5,7% dei pazienti e interruzione definitiva del trattamento nel 2,2% dei pazienti a causa di polmonite/ILD. Il tempo mediano alla risoluzione è stato di 4,3 settimane.

### Ipertensione

Il 35,0% dei 540 pazienti con NSCLC o altri tumori solidi ha sviluppato ipertensione (comprendente aumento della pressione arteriosa), tra cui eventi di grado  $\leq 2$  nel 17,4% dei pazienti e di grado 3 nel 17,6% dei pazienti. Non sono stati segnalati eventi di grado 4 o 5. Tra i pazienti con ipertensione, il tempo mediano all'insorgenza è stato di 2,1 settimane.

Reazioni avverse gravi di ipertensione sono state riportate per l'1,3% di tutti i pazienti (tutti eventi di grado 3).

Si sono verificate sospensione del trattamento nel 8,0% dei pazienti e riduzione della dose nel 4,8% dei pazienti, mentre un paziente (0,2%) ha necessitato dell'interruzione definitiva del trattamento. Il tempo mediano alla risoluzione è stato di 4,0 settimane.

### Incremento delle transaminasi

L'AST aumentata ha interessato il 49,1% di 540 pazienti, compreso il 6,9% dei pazienti con eventi di grado 3 o 4. L'ALT aumentata ha interessato il 37,0% dei pazienti, compreso il 4,8% dei pazienti con eventi di grado 3 o 4. Il tempo mediano alla prima insorgenza di AST aumentata e di ALT aumentata è stato rispettivamente di 2,1 e 3,5 settimane.

Sono state segnalate reazioni avverse gravi di AST e ALT aumentate nel 0,7% e 0,6% dei pazienti, rispettivamente.

Si sono verificate sospensione del trattamento a causa di AST o ALT aumentate rispettivamente nel 5,0% e nel 3,9% dei pazienti, e riduzione della dose nel 2,0% e 1,5% dei pazienti, rispettivamente. Nessun paziente ha necessitato dell'interruzione definitiva del trattamento. Per AST e ALT aumentate, il tempo mediano alla risoluzione è stato rispettivamente di 6,0 e 5,1 settimane.

### Eventi emorragici

Gli eventi emorragici hanno interessato il 20,6% dei 540 pazienti, compreso eventi di grado 3 nel 3,7% dei pazienti. Un evento di grado 4 e un evento fatale (di grado 5) hanno interessato un paziente ciascuno (0,2%).

Sono state segnalate reazioni avverse gravi di emorragia per lo 3,9% dei pazienti.

Diciassette pazienti (3,1%) hanno necessitato di una sospensione del trattamento. La riduzione della dose o l'interruzione definitiva del trattamento a causa di emorragia si sono verificate nel 0,4% e 0,2% dei pazienti, rispettivamente.

### Prolungamento del QT

Il prolungamento del QT ha interessato il 5,2% di 540 pazienti con NSCLC o altri tumori solidi. In 2 pazienti (0,4%), l'evento è stato ritenuto grave. La maggior parte dei pazienti ha manifestato eventi non severi, ossia di grado 1 in 21 (3,9%) pazienti e di grado 2 in 5 pazienti (0,9%). Due pazienti (0,4%) hanno manifestato all'elettrocardiogramma eventi di prolungamento del QT di grado 3, che si sono entrambi risolti. Non è stato osservato prolungamento del QT potenzialmente letale o fatale. Tre pazienti (0,6%) hanno sviluppato un evento che al momento del *cut-off* dei dati era ancora irrisolto. Due pazienti con prolungamento del QT all'elettrocardiogramma hanno necessitato di una riduzione della dose e altri due di una sospensione del trattamento. Nessun evento di prolungamento del QT ha comportato l'interruzione definitiva del trattamento con pralsetinib.

## Infezioni

Durante il tempo mediano di trattamento di 15,9 mesi, le infezioni hanno comunemente interessato il 66,1% di 540 pazienti. Gli eventi segnalati con maggiore frequenza (> 10%) sono stati “infezione polmonare” e “infezione delle vie urinarie” (rispettivamente 22,4% e 14,8%). La maggior parte delle infezioni è stata di intensità lieve (di grado 1 o 2) e si è risolta; le infezioni severe (di grado  $\geq 3$ ) hanno interessato il 30,4% dei pazienti (con eventi fatali segnalati per l’4,1%).

Il 18,5% dei pazienti ha sviluppato infezioni segnalate come severe. Le infezioni gravi più comuni (> 2%) sono state “infezione polmonare” (15,6%), seguita da “infezione delle vie urinarie” (3,7%) e “sepsi” (3,7%). Per la maggior parte dei pazienti che hanno manifestato sepsi è stata segnalata infezione polmonare o infezione delle vie urinarie concomitante.

Si è verificata una sospensione del trattamento a causa di infezione nel 12,8% dei pazienti (principalmente a causa di “infezione polmonare” [10,9%] e “infezione delle vie urinarie” [2,6%]). La dose è stata ridotta a causa di infezioni nel 3,7% dei pazienti (principalmente a causa di “infezione polmonare” [3,5%]). Il 2,6% dei pazienti ha necessitato dell’interruzione definitiva del trattamento a causa di infezioni (principalmente a causa di “infezione polmonare” [2,6%]).

## Anziani

Nello studio ARROW (N = 540), il 30,9% dei pazienti aveva un’età uguale o superiore a 65 anni. La percentuale di pazienti di età  $\geq 65$  anni che hanno segnalato reazioni avverse comportanti l’interruzione definitiva del trattamento è stata superiore a quella registrata tra i pazienti più giovani (< 65 anni) (29,3% contro 18,8%). Tra gli eventi segnalati comunemente con incidenza più elevata nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni), l’ipertensione è quello che evidenzia la differenza più marcata rispetto ai pazienti di età < 65 anni. Tuttavia, ci si attende che l’ipertensione si manifesti più spesso nella popolazione anziana. I pazienti più anziani hanno segnalato un maggior numero di reazioni avverse di grado uguale o superiore a 3 rispetto ai pazienti più giovani (89,8% contro 78,3%).

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Nelle sperimentazioni cliniche con pralsetinib non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. La dose massima di pralsetinib studiata clinicamente è di 600 mg per via orale una volta al giorno. Le reazioni avverse osservate a questa dose erano in linea con il profilo di sicurezza a 400 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.8).

### Gestione

Non esistono antidoti noti per il sovradosaggio di Gavreto. In caso di sospetto sovradosaggio, è necessario sospendere il trattamento con Gavreto e istituire una terapia di supporto. Considerando l’ampio volume di distribuzione di pralsetinib e l’esteso legame proteico, è improbabile che la dialisi riesca a eliminare quantità significative di pralsetinib.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della protein-chinasi; codice ATC: L01EX23.

#### Meccanismo d'azione

Pralsetinib è un potente inibitore della protein-chinasi diretto selettivamente contro le fusioni oncogeniche di RET (KIF5B-RET e CCDC6-RET). Nel NSCLC, le fusioni di RET sono uno dei principali *driver* oncogeni. *In vitro*, pralsetinib ha inibito diverse fusioni di RET oncogeniche in modo più potente rispetto alle chinasi *off-target* a concentrazioni clinicamente rilevanti (per es. selettività 81 volte superiore rispetto a quella per VEGFR2).

Pralsetinib ha evidenziato attività antitumorale in colture di cellule e modelli animali con innesto di cellule tumorali rappresentanti diverse forme neoplastiche con fusioni oncogeniche di RET (KIF5B-RET, CCDC6-RET).

#### Effetti farmacodinamici

##### Elettrofisiologia cardiaca

Il potenziale prolungamento dell'intervallo QT di pralsetinib è stato valutato in 34 pazienti con tumori solidi positivi per la fusione di RET trattati con 400 mg una volta al giorno in un sottostudio ECG formale.

Nei pazienti trattati con pralsetinib nell'ambito dello studio ARROW è stato segnalato un prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti trattati con pralsetinib può pertanto rendersi necessaria una sospensione del trattamento o una modifica della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia di Gavreto è stata studiata in pazienti con NSCLC positivo per la fusione di RET in stadio avanzato nello studio BLU-667-1101 (ARROW), studio clinico di fase I/II, multicentrico, non randomizzato, in aperto e multicooerte. Lo studio ha arruolato, in coorti separate, pazienti con NSCLC in stadio avanzato positivo per la fusione di RET andati incontro a progressione con chemioterapia a base di platino così come pazienti andati incontro a progressione con precedente terapia diversa da una terapia a base di platino o pazienti che erano naïve al trattamento sistemico. Al momento dell'approvazione, lo studio era in corso. Tutti i pazienti con NSCLC dovevano presentare malattia localmente avanzata o metastatica, con malattia misurabile secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST), versione 1.1. (v1.1), e una fusione di RET in base al test effettuato localmente (*Next Generation Sequencing* [NGS], *Fluorescent In Situ Hybridization* [FISH], altro). Sono stati arruolati pazienti con metastasi del sistema nervoso centrale (SNC) asintomatiche, compresi pazienti con uso di steroidi stabile o in diminuzione nelle 2 settimane precedenti l'ingresso nello studio. Il protocollo prevedeva l'esclusione di pazienti con un'alterazione *driver* primaria nota diversa dalle fusioni di RET, con anamnesi positiva per sindrome del QT lungo o torsione di punta, oppure con anamnesi familiare positiva per sindrome del QT lungo, polmonite clinicamente sintomatica e qualsiasi condizione medica clinicamente significativa pregressa o in corso che poteva influire sulla sicurezza del paziente.

L'outcome primario di efficacia era il tasso di risposta globale (ORR) secondo i criteri RECIST v1.1, valutato tramite una revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR). Gli outcome secondari di efficacia comprendevano durata della risposta (DOR), sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS).

### Popolazione globale con NSCLC positivo per la fusione di RET

La popolazione di efficacia era costituita da 281 pazienti con NSCLC in stadio avanzato positivo per la fusione di RET a cui è stata somministrata una dose iniziale di 400 mg per via orale una volta al giorno, compresi 116 pazienti naïve al trattamento e 141 pretrattati con chemioterapia a base di platino. Alla data dell'ultimo *cut-off* dei dati (4 marzo 2022), il follow-up mediano era di 24,1 mesi.

Le caratteristiche demografiche tra i 281 pazienti erano le seguenti: 54,1% sesso femminile, 46,3% bianchi, 45,6% asiatici e 3,6% ispanici/latinoamericani. L'età mediana era di 60,0 anni (range: 26-87), di cui il 37,4% era di età  $\geq$  65 anni. Per la maggior parte, i pazienti avevano un *performance status* secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) al basale pari a 0 (29,5%) o 1 (68,0%), presentavano malattia metastatica (98,6%), non avevano mai fumato (62,6%) o erano ex fumatori (33,1%) ed erano affetti da adenocarcinoma (96,8%). Nel 34,5% dei pazienti si riscontrava un'anamnesi positiva per metastasi cerebrali. I pazienti pretrattati con chemioterapia a base di platino (N = 141) avevano ricevuto una mediana di 2 linee precedenti di terapia (range: 1-8). Oltre alla chemioterapia a base di platino, il 40,4% dei pazienti era stato trattato con inibitori di PD-1/PD-L1, il 27,7% dei pazienti era stato trattato con inibitori multichinasici (MKI) e il 48,9% dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a radioterapia. Il 15,5% dei pazienti naïve al trattamento sistemico (N = 116) era stato precedentemente sottoposto a radioterapia.

Le fusioni di RET sono state identificate con NGS nel 75,8% dei pazienti (in campioni di tessuto per il 36,7%, in campioni di plasma per il 15,7%, non noto per il 23,5%), con FISH nel 15,3% dei pazienti, con metodi non noti nel 6,0% e con altri metodi nel 2,8% dei pazienti. I partner di fusione di RET più comuni erano KIF5B (70,1%) e CCD6 (17,8%).

I risultati di efficacia sono sintetizzati nella Tabella 4. Il tempo mediano alla prima risposta è stato di 1,8 mesi nella popolazione globale (range: 0,9-20,5 mesi), così come nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia a base di platino (range: 1,3-11,4 mesi) e nei pazienti naïve al trattamento (range: 0,9-20,5 mesi).

**Tabella 4. Risultati di efficacia nel NSCLC positivo per la fusione di RET in stadio avanzato (ARROW) (popolazione di efficacia)**

<b>Parametro di efficacia</b>	<b>Popolazione globale (N =281)</b>	<b>Trattati precedentemente con chemioterapia a base di platino (N = 141)</b>	<b>Trattati precedentemente con trattamento sistemico non a base di platino (N = 24)</b>	<b>Naïve al trattamento (N = 116)</b>
<b>Tasso di risposta globale (ORR)<sup>a</sup></b> (IC al 95%)	65,8% (60,0%; 71,4%)	59,6% (51,0%; 67,7%)	70,8% (48,9%; 87,4%)	72,4% (63,3%; 80,3%)
Risposta completa, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Risposta parziale, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
<b>Durata della risposta (DOR)</b>	<b>N = 185</b>	<b>N = 84</b>	<b>N = 17</b>	<b>N = 84</b>
DOR, mediana (IC al 95%) in mesi	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; NR)	13,4 (9,4; 23,1)
Pazienti con DOR ≥ 6 mesi <sup>b</sup> , %	79,5%	81,0%	94,1%	75,0%

NR = non raggiunta

<sup>a</sup> Tasso di risposta globale confermato valutato tramite BICR.

<sup>b</sup> Calcolata in base alla percentuale di soggetti responsivi con durata della risposta osservata uguale o superiore a 6 mesi.

Nei pazienti con partner di fusione KIF5B o CCDC6 non è stata riscontrata alcuna differenza clinicamente rilevante in termini di efficacia. I tassi di risposta secondo BICR erano: ORR = 68,5% (IC al 95%: 61,5, 74,9) in 197 pazienti con partner di fusione KIF5B e ORR = 72,0% (IC al 95%: 57,5, 83,8) in 50 pazienti con partner di fusione CCDC6.

Nella popolazione di efficacia, l'ORR del sistema nervoso centrale secondo la valutazione centrale (secondo RECIST v1.1) era del 53,3% (IC al 95%: 26,6, 78,7); 3 pazienti (20,0%) hanno avuto una CR e 5 pazienti (33,3%) hanno avuto una PR.

#### Popolazione anziana

Nello studio ARROW (N = 540), il 30,9% dei pazienti aveva un'età uguale o superiore a 65 anni. Nel complesso non sono state osservate differenze nella farmacocinetica, nella sicurezza o nell'efficacia rispetto ai pazienti più giovani.

#### Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Gavreto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma polmonare (microcitoma e carcinoma non a piccole cellule) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L’Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La  $C_{max}$  e l’AUC di pralsetinib sono aumentate nei pazienti in modo discontinuo nel range di dose 60-600 mg una volta al giorno (da 0,15 a 1,5 volte la dose raccomandata); nei volontari sani, la farmacocinetica era lineare nel range di dose 200-400 mg. Le concentrazioni plasmatiche di pralsetinib hanno raggiunto lo stato stazionario entro 3-5 giorni.

Alla dose raccomandata di 400 mg una volta al giorno a digiuno, la  $C_{max}$  media di pralsetinib allo stato stazionario si è attestata a 2840 ng/mL, mentre l’area sottesa alla curva concentrazione/tempo allo stato stazionario ( $AUC_{0-24h}$ ) si è attestata mediamente a 40.100 h•ng/mL. Il rapporto medio di accumulo era di ~ 2 volte dopo dosi ripetute.

### Assorbimento

Il tempo mediano alla concentrazione di picco ( $T_{max}$ ) era compreso tra 2,0 e 4,0 ore dopo singole dosi di pralsetinib da 60-600 mg (0,15-1,5 volte la dose raccomandata approvata). La biodisponibilità assoluta di pralsetinib non è stata determinata.

### *Effetto del cibo*

Dopo l’assunzione di una singola dose di Gavreto da 200 mg in corrispondenza di un pasto ad alto contenuto di grassi (circa 800-1000 calorie, con il 50-60% delle calorie provenienti da grassi), la  $C_{max}$  media (IC al 90%) di pralsetinib è aumentata del 104% (65%, 153%), l’ $AUC_{0-\infty}$  media (IC al 90%) del 122% (96%, 152%) e il  $T_{max}$  mediano da 4 a 8,5 ore rispetto all’assunzione a digiuno.

### Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione allo stato stazionario di pralsetinib è di 255L. Il legame di pralsetinib con le proteine plasmatiche è del 97,1% ed è indipendente dalla concentrazione. Il rapporto sangue/plasma è compreso tra 0,6 e 0,7.

### Biotrasformazione

Pralsetinib viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e da UGT1A4 e, in misura inferiore, dal CYP2D6 e dal CYP1A2 *in vitro*.

Dopo la somministrazione di una singola dose orale di circa 310 mg di pralsetinib radiomarcato in soggetti sani, i metaboliti di pralsetinib prodotti dall’ossidazione (M531, M453, M549b) e dalla glucuronidazione (M709) sono stati rilevati in minime quantità (~ 5%).

### Eliminazione

L’emivita plasmatica media di eliminazione di pralsetinib era di 13,4 ore dopo una singola dose da 400 mg (la dose raccomandata) di pralsetinib e di 17,9 ore dopo dosi ripetute da 400 mg di pralsetinib. La clearance orale media apparente di pralsetinib allo stato stazionario (CL/F) è di 9,9 L/h.

Dopo la somministrazione di una singola dose orale di pralsetinib radiomarcato a soggetti sani, il 72,5% della dose radioattiva è stato rinvenuto nelle feci (il 66% in forma immodificata) e il 6,1% nelle urine (il 4,8% in forma immodificata).

### Studi *in vitro* con substrati del CYP

Gli studi *in vitro* indicano che, a concentrazioni clinicamente rilevanti, pralsetinib è un inibitore tempo-dipendente del CYP3A4/5. A concentrazioni clinicamente rilevanti, pralsetinib può avere la potenzialità di inibire o indurre il CYP2C8, il CYP2C9 e il CYP3A4/5.

### Studi *in vitro* con trasportatori di farmaci

Gli studi *in vitro* indicano che, a concentrazioni clinicamente rilevanti, pralsetinib può avere la potenzialità di inibire P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 e MATE2-K. Inoltre, gli studi *in vitro* indicano che, a concentrazioni clinicamente rilevanti, pralsetinib può essere un potenziale substrato della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

### Popolazioni speciali

Sulla base del modello farmacocinetico di popolazione, non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di pralsetinib in funzione di età (19-87 anni), sesso, etnia (bianca, nera o asiatica), peso corporeo (34,9-128 kg), compromissione epatica lieve o compromissione renale lieve o moderata ( $CL_{CR}$  30-89 mL/min stimata con la formula di Cockcroft-Gault). Pertanto, nelle suddette popolazioni speciali non sono necessarie modifiche della dose. L'effetto della compromissione renale severa ( $CL_{CR}$  15-29 mL/min), dell'insufficienza renale in stadio terminale ( $CL_{CR} < 15$  mL/min) sulla farmacocinetica di pralsetinib non è noto (vedere paragrafo 4.2).

### Compromissione epatica

Dopo una singola dose orale di 200 mg di pralsetinib, l'esposizione di picco a pralsetinib è stata simile nei soggetti con compromissione epatica moderata (come definita dai criteri di Child-Pugh) rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, con rapporti delle medie geometriche (GMR) (IC al 90%) del 98,6% (59,7, 163) per  $C_{max}$  e del 112% (65,4, 193) per  $AUC_{0-\infty}$ . Nei pazienti con compromissione epatica severa (come definito dai criteri di Child-Pugh), anche l' $AUC_{0-\infty}$  era simile rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale (85,8% [51,1, 144]). La  $C_{max}$  era leggermente inferiore nei soggetti con compromissione epatica severa rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, con una  $C_{max}$  GMR del 67,9% (35,3, 131). La  $C_{max}$  ( $C_{max,u}$ ) e l' $AUC_{0-\infty}$  ( $AUC_{0-\infty,u}$ ) non legati erano leggermente più elevate nei soggetti con compromissione epatica severa (come definito dai criteri di Child-Pugh) rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, con una  $C_{max,u}$  GMR del 129% (70,4, 236) e  $AUC_{0-\infty,u}$  GMR del 163% (98,7, 268).

Non è stata riscontrata una chiara relazione tra  $C_{max}$  o AUC e il punteggio totale di Child-Pugh o i componenti del punteggio di Child-Pugh. Risultati farmacocinetici simili sono stati ottenuti quando i soggetti con compromissione epatica sono stati classificati secondo i criteri NCI-ODWG.

Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Studi di tossicità a dosi ripetute

In studi della durata massima di 13 settimane su ratti e scimmie *Cynomolgus*, i risultati primari a esposizioni simili allo stato stazionario nell'uomo (AUC) a una dose di 400 mg una volta al giorno in pazienti con NSCLC includevano displasia epifisaria nel ratto (2 volte il margine) ed effetti ematologici (1 volta il margine) in entrambe le specie. Altri esiti avversi a esposizioni più elevate comprendono alterazioni degenerative degli organi riproduttivi maschili e femminili (2 volte il margine) e aumenti dei livelli ematici di fosforo con corrispondente mineralizzazione nei tessuti molli nei ratti ( $\geq 2$  volte il margine), ed emorragia miocardica nei ratti (4,4 volte il margine). Nei ratti è stato osservato un aumento della pressione arteriosa dopo una singola dose da 25 mg/kg (2 volte). La dose senza effetto avverso osservabile (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) di pralsetinib negli

studi a 13 settimane è stata di 10 mg/kg/die in entrambe le specie, corrispondenti a margini di esposizione (AUC) pari a 1 volta le esposizioni nell'uomo.

Per quanto riguarda esposizione e tossicità locali, nelle specie non sono emerse evidenze di disturbi gastrointestinali fino alla dose NOAEL da 10 mg/kg (0,9 volte il margine nell'uomo). Nelle scimmie, a dosi più elevate, sono state osservate emorragia e ulcere gastrointestinali.

#### Embriotossicità/teratogenicità

In uno studio sullo sviluppo embriofetale, la somministrazione di pralsetinib ai ratti nel periodo dell'organogenesi è risultata teratogena ed embriotossica a esposizioni inferiori all'esposizione clinica allo stato stazionario nell'uomo (AUC) a una dose di 400 mg una volta al giorno. A circa 0,2 volte l'esposizione nell'uomo sono state osservate malformazioni, incluse quelle di tipo viscerale (principalmente a carico dei reni e dell'uretere) e scheletriche (anomalie vertebrali, delle coste, della cartilagine costale e anomalie vertebrali centrali). A 0,5 volte l'esposizione nell'uomo è stata riscontrata perdita post-impianto, la cui incidenza è aumentata al 100% a 1,5 volte l'esposizione nell'uomo.

#### Tossicità riproduttiva

In uno studio dedicato sulla fertilità e lo sviluppo embrionale iniziale condotto su ratti maschi trattati accoppiati a ratti femmine trattate, pralsetinib non ha avuto alcun effetto sulla capacità di accoppiamento dei maschi o delle femmine né sulla capacità di concepimento. Tuttavia, in linea con i risultati dello studio tossicologico sullo sviluppo embriofetale, è stata riscontrata perdita post-impianto a dosi che non superavano i 5 mg/kg (circa 0,3 volte l'esposizione nell'uomo [AUC] alla dose clinica da 400 mg basata sui dati tossicocinetici dello studio tossicologico su ratti di 13 settimane). Al livello di dose di 20 mg/kg (circa 2,5-3,6 volte l'esposizione nell'uomo), l'82% dei ratti femmine ha registrato riassorbimento fetale completo, con perdita post-impianto (riassorbimenti precoci) pari al 92%. In uno studio separato sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce in cui ratti maschi a cui è stato somministrato pralsetinib sono stati accoppiati con ratti femmine non trattate, la sopravvivenza intrauterina degli embrioni (proporzioni medie della perdita della prole post-impianto e numero medio e proporzioni di embrioni vitali della prole) non è stata influenzata dalla somministrazione di pralsetinib ai maschi al livello di dose di 20 mg/kg (circa 1,4 volte l'esposizione umana (AUC) alla dose clinica di 400 mg sulla base dei dati tossicocinetici raccolti in questo studio). Inoltre, in questo studio non sono stati osservati effetti correlati a pralsetinib sulla performance riproduttiva maschile (indici di accoppiamento, fertilità e gravidanza).

In uno studio tossicologico a dosi ripetute di 13 settimane, i ratti maschi hanno mostrato evidenze macroscopiche di degenerazione/atrofia tubulare nel testicolo con detriti cellulari secondari e riduzione del liquido seminale nel lume nell'epididimo, correlate ad un inferiore peso medio dei testicoli e degli epididimi e a osservazioni macroscopiche di testicolo di piccole dimensioni o morbido. I ratti femmine hanno evidenziato degenerazione del corpo luteo nell'ovaio. In entrambi i sessi, questi effetti sono stati osservati a dosi di pralsetinib  $\geq 10$  mg/kg/die, circa 0,9 volte l'esposizione nell'uomo basata sull'AUC alla dose clinica di 400 mg.

In uno studio tossicologico a dosi ripetute di 13 settimane sulle scimmie non sono state riscontrate evidenze negli organi riproduttivi a livelli di dose fino a 10 mg/kg/die (circa 1 volta l'esposizione nell'uomo alla dose da 400 mg una volta al giorno).

#### Genotossicità e cancerogenicità

Pralsetinib non è risultato mutageno *in vitro* nel test di reversione batterica (Ames) e si è rivelato negativo sia nel test di aberrazione cromosomica su linfociti umani *in vitro* sia nel test del micronucleo su midollo osseo di ratto *in vivo*.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con pralsetinib.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Ipromellosa  
Cellulosa microcristallina  
Amido pregelatinizzato  
Idrogenocarbonato di sodio  
Acido citrico  
Magnesio stearato

#### Involucro della capsula

Blu brillante FCF (E133)  
Ipromellosa  
Biossido di titanio (E171)

#### Inchiostro di stampa

Gommalacca  
Glicole propilenico (E1520)  
Idrossido di potassio  
Biossido di titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non necessita di particolari condizioni di temperatura per la conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino (in polipropilene) e sigillo a induzione e bustina di essiccante (gel di silice).

Confezioni da 60, 90 o 120 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 Novembre 2021  
Data dell'ultimo rinnovo: 15 Settembre 2023

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14 *bis* del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Per confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di pralsetinib nel trattamento di pazienti adulti con NSCLC in stadio avanzato positivo per la fusione di RET, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio BLU-667-2303, studio di fase III, randomizzato e in aperto su pralsetinib rispetto alla terapia standard per il trattamento di prima linea del NSCLC metastatico positivo per la fusione di RET.	31 dicembre 2026

Agenzia Italiana del Farmaco