

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AYVAKYT 25 mg comprimés pelliculés
AYVAKYT 50 mg comprimés pelliculés
AYVAKYT 100 mg comprimés pelliculés
AYVAKYT 200 mg comprimés pelliculés
AYVAKYT 300 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

AYVAKYT 25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'avapritinib.

AYVAKYT 50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'avapritinib.

AYVAKYT 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'avapritinib.

AYVAKYT 200 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'avapritinib.

AYVAKYT 300 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'avapritinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

AYVAKYT 25 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond, blanc, de 5 mm de diamètre, avec le texte gravé « BLU » sur un côté et « 25 » sur l'autre.

AYVAKYT 50 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond, blanc, de 6 mm de diamètre, avec le texte gravé « BLU » sur un côté et « 50 » sur l'autre.

AYVAKYT 100 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond, blanc, de 9 mm de diamètre, portant l'impression à l'encre bleue « BLU » d'un côté et « 100 » de l'autre.

AYVAKYT 200 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé ovale, blanc, de 16 mm de long et de 8 mm de large, portant l'impression à l'encre bleue « BLU » d'un côté et « 200 » de l'autre.

AYVAKYT 300 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé ovale, blanc, de 18 mm de long et de 9 mm de large, portant l'impression à l'encre bleue « BLU » d'un côté et « 300 » de l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) non résécable ou métastatique

AYVAKYT est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).

Mastocytose systémique avancée (AdvSM)

AYVAKYT est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de mastocytose systémique agressive (ASM), de mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN) ou de leucémie à mastocytes (MCL), après au moins un traitement systémique.

Mastocytose systémique indolente (ISM)

AYVAKYT est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de mastocytose systémique indolente (ISM) accompagnée de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement d'affections pour lesquelles l'avapritinib est indiqué (voir rubrique 4.1).

Posologie

GIST non résécable ou métastatique

La dose initiale recommandée d'avapritinib dans la GIST est de 300 mg par voie orale une fois par jour, à jeun (voir rubrique « Mode d'administration »). Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

La sélection des patients pour le traitement des GIST non résécables ou métastatiques et porteuses de la mutation D842V du PDGFRA doit être basée sur une méthode de test validée.

L'utilisation concomitante d'avapritinib avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée. Si l'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A ne peut pas être évitée, la dose initiale d'avapritinib doit être réduite de 300 mg à 100 mg par voie orale une fois par jour (voir rubrique 4.5).

Mastocytose systémique avancée

La dose initiale recommandée d'avapritinib dans l'AdvSM est de 200 mg par voie orale une fois par jour, à jeun (voir rubrique « Mode d'administration »). Cette dose de 200 mg par voie orale une fois par jour est aussi la dose maximale recommandée qui ne doit pas être dépassée chez les patients

atteints d'AdvSM. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le traitement par l'avapritinib n'est pas recommandé chez les patients dont la numération plaquettaire est $< 50 \times 10^9/L$ (voir Tableau 2 et rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante de l'avapritinib avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée. Si l'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A ne peut pas être évitée, la dose initiale d'avapritinib doit être réduite de 200 mg à 50 mg par voie orale une fois par jour (voir rubrique 4.5).

Mastocytose systémique indolente

La dose initiale recommandée d'avapritinib dans l'ISM est de 25 mg par voie orale une fois par jour, à jeun (voir rubrique « Mode d'administration »). Cette dose de 25 mg par voie orale une fois par jour est aussi la dose maximale recommandée qui ne doit pas être dépassée chez les patients atteints d'ISM. Le traitement de l'ISM doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

L'utilisation concomitante de l'avapritinib avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Adaptations de la dose en cas d'effets indésirables

Indépendamment de l'indication, l'interruption du traitement avec ou sans réduction de la dose peut être envisagée pour prendre en charge les effets indésirables en fonction de leur sévérité et de leur présentation clinique.

La dose doit être ajustée conformément aux recommandations, en fonction de la sécurité d'emploi et de la tolérance.

Des réductions et des modifications posologiques sont recommandées en cas d'effets indésirables chez les patients atteints de GIST, d'AdvSM ou d'ISM ; elles sont indiquées dans le Tableau 1 et le Tableau 2.

Tableau 1. Réductions posologiques recommandées pour AYVAKYT en cas d'effets indésirables

Réduction de dose	GIST (dose initiale 300 mg)	AdvSM (dose initiale 200 mg)	ISM (dose initiale 25 mg)*
Première	200 mg une fois par jour	100 mg une fois par jour	25 mg un jour sur deux
Deuxième	100 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	-
Troisième	-	25 mg une fois par jour	-

* Les patients atteints d'ISM dont la posologie doit être diminuée à moins de 25 mg un jour sur deux doivent arrêter le traitement.

Tableau 2. Modifications posologiques recommandées pour AYVAKYT en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité*	Modification posologique
Patients atteints de GIST, d'AdvSM ou d'ISM		
Hémorragie intracrânienne (voir rubrique 4.4)	Tous les grades	Arrêter définitivement le traitement par AYVAKYT.
Effets cognitifs** (voir rubrique 4.4)	Grade 1	Poursuivre le traitement à la même dose, réduire la dose ou l'interrompre jusqu'à récupération de l'état initial ou

		résolution de l'effet indésirable, Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite.
	Grade 2 ou 3	Interrompre le traitement jusqu'à récupération de l'état initial ou résolution de l'effet indésirable à un grade ≤ 1 . Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par AYWAKYT.
Autres effets indésirables (voir également rubrique 4.4 et rubrique 4.8)	Grade 3 ou 4	Interrompre le traitement jusqu'à résolution de l'effet indésirable à un grade ≤ 2 . Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite, si cela est justifié.
Patients atteints d'AdvSM		
Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4)	Moins de $50 \times 10^9/L$	Interrompre l'administration jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit $\geq 50 \times 10^9/L$, puis reprendre à une dose réduite (voir Tableau 1). Si la numération plaquettaire ne remonte pas au-dessus de $50 \times 10^9/L$, envisager un apport de plaquettes.

* Classification de la sévérité des effets indésirables selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) de l'Institut national américain du cancer (National Cancer Institute, NCI), version 4.03 et 5.0.

** Effets indésirables ayant un impact sur les activités de la vie quotidienne (Activities of Daily Living, AVQ) pour les effets indésirables de grade 2 ou supérieur.

Doses oubliées

En cas d'oubli de dose, si la prochaine prise est prévue dans moins de 8 h, la dose oubliée ne doit pas être rattrapée (voir rubrique « Mode d'administration »). Si la prochaine prise est prévue dans plus de 8 h, la dose oubliée doit être rattrapée.

Si des vomissements surviennent après la prise d'une dose d'avapritinib, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais poursuivre avec la prochaine dose prévue.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2). Les données cliniques concernant les patients atteints d'ISM âgés de 75 ans et plus sont limitées (voir rubrique 5.1).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale dans la limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase

(ASAT) > LSN ou bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la LSN et toute valeur d'ASAT) et d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN et toute valeur d'ASAT). Une modification de la dose initiale est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). La dose initiale d'avapritinib doit être réduite de 300 mg à 200 mg par voie orale une fois par jour chez les patients atteints de GIST, de 200 mg à 100 mg par voie orale une fois par jour chez les patients atteints d'AdvSM et de 25 mg par voie orale une fois par jour à 25 mg par voie orale un jour sur deux chez les patients atteints d'ISM (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [CLcr] 30-89 mL/min selon l'estimation de Cockcroft-Gault). L'avapritinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CLcr 15-29 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale (CLcr < 15 mL/min). Son utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale ne peut donc pas être recommandée (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'AYVAKYT chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

AYVAKYT doit être administré par voie orale.

Les comprimés doivent être pris à jeun, au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas (voir rubrique 5.2).

Le ou les comprimés doivent être avalés en entier avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hémorragies

L'avapritinib a été associé à une incidence accrue d'effets indésirables hémorragiques, notamment des effets indésirables graves et sévères, comme une hémorragie gastro-intestinale ou une hémorragie intracrânienne chez des patients atteints de GIST non résécable ou métastatique et d'AdvSM. Les effets indésirables hémorragiques gastro-intestinaux ont été les effets indésirables hémorragiques les plus fréquemment rapportés au cours d'un traitement par l'avapritinib chez les patients atteints de GIST non résécable ou métastatique. Cependant des hémorragies hépatiques et tumorales sont également survenues chez les patients atteints de GIST (voir rubrique 4.8).

La surveillance de routine des effets indésirables hémorragiques chez les patients atteints de GIST ou d'AdvSM doit comprendre un examen clinique. L'hémogramme complet incluant les plaquettes et les paramètres de la coagulation doit être contrôlé chez les patients atteints de GIST ou d'AdvSM, en particulier chez les patients présentant des affections prédisposant aux saignements et chez ceux qui sont traités par anticoagulant (par exemple, la warfarine et le phenprocoumone) ou d'autres médicaments concomitants qui augmentent le risque de saignement.

Hémorragies intracrâniennes

Des effets indésirables d'hémorragie intracrânienne sont survenus chez des patients atteints de GIST ou d'AdvSM traités par l'avapritinib.

Avant d'instaurer un traitement par l'avapritinib, quelle que soit la dose, le risque d'hémorragie intracrânienne doit être sérieusement évalué, chez les patients présentant un risque potentiel accru notamment ceux présentant des antécédents d'anévrisme vasculaire, d'hémorragie intracrânienne, d'accident vasculaire cérébral au cours de l'année précédente, ceux prenant des anticoagulants de façon concomitante ou ayant une thrombopénie.

Les patients qui présentent des signes et symptômes neurologiques cliniquement significatifs (par exemple, des maux de tête sévères, des problèmes de vision, une somnolence et/ou une faiblesse localisée) pendant le traitement par l'avapritinib doivent interrompre l'administration d'avapritinib et en informer immédiatement leur professionnel de la santé. Un examen d'imagerie cérébrale par imagerie par résonance magnétique (IRM) ou tomographie par émission de positons (TEP) peut être réalisé à la discrétion du médecin en fonction de la sévérité des symptômes et de la présentation clinique.

L'avapritinib doit être arrêté définitivement chez les patients présentant une hémorragie intracrânienne pendant le traitement par l'avapritinib, quels que soient l'indication et le grade de sévérité (voir rubrique 4.2).

GIST non résécable ou métastatique

Des effets indésirables graves d'hémorragie intracrânienne ont été signalés chez des patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques traités par l'avapritinib (voir rubrique 4.8). Le mécanisme exact est inconnu.

Il n'y a pas de données d'études cliniques utilisant l'avapritinib chez des patients présentant des métastases cérébrales.

Mastocytose systémique avancée

Des effets indésirables graves d'hémorragie intracrânienne ont été signalés chez des patients atteints d'AdvSM traités par l'avapritinib (voir rubrique 4.8). Le mécanisme exact est inconnu. L'incidence des hémorragies intracrâniennes était plus élevée chez les patients dont la numération plaquettaire était $< 50 \times 10^9/L$ et chez les patients traités par une dose initiale ≥ 300 mg.

Compte tenu de ce qui précède, la numération plaquettaire doit être mesurée avant d'instaurer le traitement. L'avapritinib n'est pas recommandé chez les patients dont la numération plaquettaire est $< 50 \times 10^9/L$. Après l'instauration du traitement, la numération plaquettaire doit être mesurée toutes les 2 semaines pendant les 8 premières semaines, quelle que soit la numération plaquettaire initiale. Après 8 semaines de traitement, la numération plaquettaire doit être surveillée toutes les 2 semaines (ou plus fréquemment en cas d'indication clinique) si les valeurs sont inférieures à $75 \times 10^9/L$, toutes les 4 semaines si les valeurs sont comprises entre 75 et $100 \times 10^9/L$ et en cas d'indication clinique si les valeurs sont supérieures à $100 \times 10^9/L$.

Dans le cas d'une numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/L$ l'avapritinib doit être interrompu temporairement. Un apport de plaquettes peut être nécessaire et il convient de suivre la modification posologique recommandée dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2). Dans les études cliniques, la thrombocytopénie était généralement réversible en réduisant ou en interrompant la prise d'avapritinib. La dose maximale chez les patients atteints d'AdvSM ne doit pas dépasser 200 mg une fois par jour.

Effets cognitifs

Des effets cognitifs tels que des troubles de la mémoire, des troubles cognitifs, un état confusionnel et une encéphalopathie peuvent survenir chez les patients traités par l'avapritinib (voir rubrique 4.8). Le mécanisme des effets cognitifs n'est pas connu.

Un suivi clinique est recommandé chez les patients atteints de GIST ou d'AdvSM pour détecter les signes et les symptômes d'événements cognitifs tels que l'apparition ou l'aggravation d'une étourderie, une confusion et/ou des difficultés de fonctionnement cognitif. Les patients atteints de

GIST ou d'AdvSM doivent informer immédiatement leur professionnel de la santé en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes cognitifs.

Chez les patients atteints de GIST ou d'AdvSM, en cas de survenue d'effets cognitifs, considérés comme liés au traitement par l'avapritinib, il convient de suivre la modification posologique recommandée dans le tableau 2 (voir rubrique 4.2). Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de GIST ou d'AdvSM, les réductions ou les interruptions de dose ont amélioré les effets cognitifs de grade ≥ 2 par rapport à l'absence d'intervention.

Chez les patients atteints d'ISM, les effets cognitifs peuvent être l'un des symptômes de la maladie. Les patients atteints d'ISM doivent avertir leur professionnel de santé de l'apparition ou de l'aggravation de symptômes cognitifs.

Rétention d'eau

Des cas de rétention d'eau, comprenant des cas sévères d'œdèmes localisés (œdème du visage, périorbitaire, périphérique et/ou des épanchements pleuraux) ou d'œdèmes généralisés, ont été rapportés de façon « fréquente » chez les patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques traités par l'avapritinib. D'autres œdèmes localisés (œdème laryngé et/ou épanchement péricardique) ont été rapportés de façon « peu fréquente » (voir rubrique 4.8).

Chez les patients atteints d'AdvSM, des cas d'œdèmes localisés (œdème du visage, périorbitaire, périphérique, pulmonaire, épanchement péricardique et/ou pleural), d'œdèmes généralisés et d'ascite ont été observés de façon « fréquente » (voir rubrique 4.8). D'autres œdèmes localisés (œdème laryngé) ont été rapportés de façon « peu fréquente ».

Il est donc recommandé d'évaluer les patients atteints de GIST ou d'AdvSM pour déceler ces effets indésirables, notamment en les pesant régulièrement et en examinant régulièrement leurs symptômes respiratoires. Une prise de poids rapide et inattendue ou des symptômes respiratoires évocateurs d'une rétention d'eau doivent faire l'objet d'investigations approfondies et un traitement symptomatique adéquat ainsi que des mesures thérapeutiques appropriées, tels que la prise de diurétiques, doivent être mis en place. Chez les patients atteints de GIST ou d'AdvSM présentant une ascite, il est recommandé d'évaluer son étiologie.

Chez les patients atteints d'ISM, des cas d'œdèmes localisés (œdème périphérique ou du visage) ont été rapportés de façon au moins « fréquente » (voir rubrique 4.8).

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques et d'AdvSM, traités par l'avapritinib dans des études cliniques (voir rubriques 4.8 et 5.1). Un allongement de l'intervalle QT peut induire une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

L'avapritinib doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de GIST ou d'AdvSM et d'un allongement de l'intervalle QT connu ou présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT (par exemple, en raison de la prise concomitante de médicaments, d'une pathologie cardiaque préexistante et/ou de perturbations électrolytiques). L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés de CYP3A4 doit être évitée en raison du risque augmenté d'effets indésirables, notamment un allongement de l'intervalle QT et les arythmies associées (voir rubrique 4.5). Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés de CYP3A4 ne peut être évitée, consulter la rubrique 4.2 pour les instructions de modification de dose.

Chez les patients atteints de GIST ou d'AdvSM, des évaluations de l'intervalle QT par électrocardiogramme (ECG) doivent être envisagées si l'avapritinib est pris en même temps que des médicaments pouvant induire un allongement de l'intervalle QT.

Chez les patients atteints d'ISM, des évaluations de l'intervalle QT par ECG doivent être envisagées, notamment en présence d'autres facteurs susceptibles de prolonger le QT (âge, trouble du rythme cardiaque préexistant, etc.).

Affections gastro-intestinales

Les effets indésirables diarrhée, nausée et vomissement ont été les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquemment signalés chez les patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques et d'AdvSM (voir rubrique 4.8). Les patients atteints de GIST ou d'AdvSM qui présentent une diarrhée, des nausées et des vomissements doivent faire l'objet d'une évaluation afin d'exclure les étiologies liées à la maladie. Pour les effets indésirables gastro-intestinaux nécessitant un traitement, le traitement symptomatique peut inclure des médicaments ayant des propriétés antiémétiques, antidiarrhéiques ou antiacides.

L'état d'hydratation des patients atteints de GIST ou d'AdvSM présentant des effets indésirables gastro-intestinaux doit être étroitement surveillé et traité conformément à la pratique clinique habituelle.

Analyses biologiques

Le traitement par l'avapritinib chez les patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques et d'AdvSM est associé à une anémie, une neutropénie et/ou une thrombopénie. Des hémogrammes doivent être réalisés régulièrement pendant le traitement par avapritinib chez les patients atteints de GIST ou d'AdvSM. Voir également les hémorragies intracrâniennes ci-dessus dans cette rubrique et dans la rubrique 4.8.

Chez les patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques et d'AdvSM, le traitement par l'avapritinib est associé à des élévations de la bilirubine et des transaminases hépatiques (voir rubrique 4.8). La fonction hépatique (transaminases et bilirubine) doit être surveillée régulièrement chez les patients atteints de GIST ou d'AdvSM recevant de l'avapritinib.

Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée car elle peut augmenter la concentration plasmatique de l'avapritinib (voir rubriques 4.2 et 4.5).

L'administration concomitante avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée car elle peut diminuer les concentrations plasmatiques de l'avapritinib (voir rubrique 4.5).

Réaction de photosensibilité

L'exposition à la lumière directe du soleil doit être évitée ou minimisée en raison du risque de phototoxicité associé à l'avapritinib. Les patients doivent être informés qu'ils doivent utiliser des mesures telles que le port de vêtements de protection et un écran solaire avec un indice de protection (IP) élevé.

Sodium

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

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

Substances actives pouvant avoir un effet sur l'avapritinib

Inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A

L'administration concomitante d'avapritinib avec un inhibiteur puissant du CYP3A a augmenté les concentrations plasmatiques d'avapritinib et peut entraîner une augmentation des effets indésirables. L'administration concomitante d'itraconazole (200 mg deux fois par jour le jour 1, puis 200 mg une fois par jour pendant 13 jours) avec une dose unique de 200 mg d'avapritinib le jour 4 chez des volontaires sains a augmenté la C_{max} de l'avapritinib de 1,4 fois et l' ASC_{0-inf} de 4,2 fois, par rapport à une dose de 200 mg d'avapritinib administré seul.

Il faut éviter l'utilisation concomitante de l'avapritinib avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A (tels que les antifongiques, notamment le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole ; certains macrolides tels que l'érythromycine, la clarithromycine et la télichromycine ; les substances actives pour traiter les infections du virus de l'immunodéficience humaine/syndrome d'immunodéficience acquise (VIH/sida) telles que le cobicistat, l'indinavir, le lopinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir ; ainsi que le conivaptan pour l'hyponatrémie et le bocéprévir pour l'hépatite), y compris le pamplemousse ou le jus de pamplemousse. Si l'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A ne peut être évitée, la dose initiale d'avapritinib doit être réduite de 300 mg à 100 mg par voie orale une fois par jour chez les patients atteints de GIST, et de 200 mg à 50 mg par voie orale une fois par jour chez les patients atteints d'AdvSM. Chez les patients atteints d'ISM, il faut éviter l'utilisation concomitante de l'avapritinib avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Inducteurs puissants et modérés de CYP3A

L'administration concomitante d'avapritinib avec un inducteur puissant du CYP3A a diminué les concentrations plasmatiques d'avapritinib et peut entraîner une diminution de l'efficacité de l'avapritinib. L'administration concomitante de rifampicine (600 mg une fois par jour pendant 18 jours) avec une dose unique de 400 mg d'avapritinib le jour 9 chez des sujets sains a diminué la C_{max} de l'avapritinib de 74 % et l' ASC_{0-inf} de 92 %, par rapport à une dose de 400 mg d'avapritinib administré seul.

L'administration concomitante d'avapritinib avec des inducteurs puissants et modérés du CYP3A (par exemple dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, dabrafénib, nafcilline ou *Hypericum perforatum*, également appelé millepertuis) doit être évitée.

Effet de l'avapritinib sur d'autres substances actives

Des études *in vitro* ont démontré que l'avapritinib est un inhibiteur direct du CYP3A et un inhibiteur du CYP3A temps-dépendant. Par conséquent, l'avapritinib pourrait avoir le potentiel d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés en concomitance qui sont des substrats du CYP3A.

Des études *in vitro* ont indiqué que l'avapritinib est un inducteur du CYP3A. Par conséquent, l'avapritinib pourrait avoir le potentiel de diminuer les concentrations plasmatiques des médicaments administrés en concomitance qui sont des substrats du CYP3A.

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante d'avapritinib avec des substrats du CYP3A à index thérapeutique étroit, car leurs concentrations plasmatiques peuvent être modifiées.

L'avapritinib est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP, de MATE1, MATE2-K et de la BSEP *in vitro*. Par conséquent, l'avapritinib a le potentiel de modifier les concentrations des substrats administrés en concomitance de ces transporteurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Les femmes en âge de procréer doivent être informées que l'avapritinib peut nuire au fœtus (voir rubrique 5.3).

L'absence de grossesse chez les femmes susceptibles de procréer doit être vérifiée avant de commencer le traitement par AYWAKYT.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 semaines après la dernière prise d'AYVAKYT.

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines après la dernière prise d'AYVAKYT.

Les patientes doivent contacter immédiatement leur professionnel de la santé en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse pendant le traitement par AYWAKYT.

Grossesse

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

AYVAKYT n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Si AYWAKYT est utilisé pendant la grossesse ou en cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement par AYWAKYT, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'avapritinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par AYWAKYT et pendant les deux semaines qui suivent la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets d'AYVAKYT sur la fertilité humaine. Toutefois, les résultats non cliniques obtenus chez l'animal indiquent qu'un traitement par l'avapritinib pourrait compromettre la fertilité masculine et féminine (voir rubrique 5.3).

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

AYVAKYT peut provoquer des effets indésirables de type troubles cognitifs qui peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients doivent être informés des effets indésirables potentiels qui affectent leur capacité de concentration et de réaction. Les patients qui présentent ces effets indésirables doivent être particulièrement vigilants lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La base de données de sécurité comprend un total de 585 patients atteints de GIST (toutes doses confondues), dont 550 patients qui ont reçu de l'avapritinib à une dose initiale de 300 mg ou de 400 mg ; 193 patients inclus dans des études portant sur l'AdvSM (toutes doses confondues), dont 126 patients qui ont reçu de l'avapritinib à une dose initiale de 200 mg ; et 246 patients atteints d'ISM (doses de 25 à 100 mg), dont 141 patients qui ont reçu de l'avapritinib à la dose recommandée de 25 mg dans la partie 2 (phase pivot) de l'étude PIONEER (voir rubrique 5.1).

GIST non résecable ou métastatique

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, pendant le traitement par l'avapritinib à une dose initiale de 300 mg ou 400 mg sont les suivants : nausées (45 %), fatigue (40 %), anémie (39 %), œdème périorbitaire (33 %), œdème du visage (27 %), hyperbilirubinémie (28 %), diarrhée (26 %), vomissements (24 %), œdème périphérique (23 %), larmoiement accru (22 %), diminution de l'appétit (21 %) et troubles de la mémoire (20 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 23 % des patients ayant reçu de l'avapritinib. Les effets indésirables graves les plus fréquents survenus pendant le traitement par l'avapritinib étaient l'anémie (6 %) et l'épanchement pleural (1 %).

Les effets indésirables entraînant l'arrêt définitif du traitement les plus fréquents étaient la fatigue, l'encéphalopathie et l'hémorragie intracrânienne (< 1 % chacune). Les effets indésirables entraînant une réduction de la dose comprenaient l'anémie, la fatigue, la diminution du nombre de neutrophiles, l'augmentation de la bilirubine sanguine, les troubles de la mémoire, les troubles cognitifs, l'œdème périorbitaire, les nausées et l'œdème du visage.

Mastocytose systémique avancée

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, pendant le traitement par l'avapritinib à une dose initiale de 200 mg étaient les suivants : œdème périorbitaire (38 %), thrombocytopénie (37 %), œdème périphérique (33 %) et anémie (22 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 12 % des patients ayant reçu de l'avapritinib. Les effets indésirables graves les plus fréquents survenus pendant le traitement par l'avapritinib étaient l'hématome sous-dural (2 %), l'anémie (2 %) et l'hémorragie (2 %).

Parmi les patients atteints d'AdvSM traités à la dose de 200 mg, 7,1 % ont présenté des effets indésirables entraînant l'arrêt définitif du traitement. Un hématome sous-dural est survenu chez deux patients (1,6 %). Une patiente a présenté chacun des effets suivants (0,8 % chacun) : trouble cognitif, humeur dépressive, diarrhée, trouble de l'attention, diminution de l'hémoglobine, changements de couleur des cheveux, baisse de la libido, nausées, neutropénie, ménopause prématurée et thrombocytopénie. Les effets indésirables entraînant une réduction de la dose comprenaient la thrombocytopénie, la neutropénie, l'œdème périorbitaire, le trouble cognitif, l'œdème périphérique, la diminution de la numération plaquettaire, la diminution de la numération des neutrophiles, l'anémie, l'asthénie, la fatigue, l'arthralgie, l'élévation de la phosphatase alcaline dans le sang, l'élévation de la bilirubine dans le sang et la diminution de la numération des globules blancs.

Mastocytose systémique indolente

Dans la partie 2 de l'étude PIONEER, l'effet indésirable le plus fréquent pendant le traitement par l'avapritinib à la dose recommandée de 25 mg était l'œdème périphérique (12 %). Dans l'ensemble, la plupart des effets indésirables d'œdème qui ont été signalés étaient de grade 1 (94 % pour l'œdème périphérique, 90 % pour l'œdème du visage) ; aucun n'était de grade ≥ 3 ou n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Aucun effet indésirable grave ou fatal n'est survenu chez les 141 patients recevant de l'avapritinib à la dose recommandée de 25 mg dans la partie 2 de l'étude PIONEER. Moins de 1 % des patients recevant de l'avapritinib ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été signalés lors d'études cliniques chez $\geq 1\%$ des patients atteints de GIST sont énumérés ci-dessous (tableau 3), à l'exception des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.4 qui sont inclus indépendamment de la fréquence, par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence. Chez les patients atteints d'AdvSM, les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et survenant chez $\geq 3\%$ des patients sont répertoriés ci-dessous (Tableau 4).

Pour les patients atteints d'ISM, les effets indésirables rapportés durant la partie 2 de l'étude PIONEER chez $\geq 5\%$ des patients sont répertoriés dans le Tableau 5.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

GIST non résecable ou métastatique

Tableau 3. Effets indésirables signalés lors d'études cliniques chez des patients atteints de GIST non résecable ou métastatique traités par l'avapritinib

Classe de systèmes d'organes / Catégorie de fréquence	Effets indésirables	Tous grades confondus %	Grades ≥ 3 %
Infections et infestations			
Fréquent	Conjonctivite	2,0	-
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			
Peu fréquent	Hémorragie tumorale	0,2	0,2
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent	Anémie	39,6	20,4
	Globules blancs diminués	14,0	3,1
	Neutrophiles diminués	15,8	8,9
Fréquent	Thrombopénie	8,4	0,9
	Numération de lymphocytes diminuée	4,7	2,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent	Perte d'appétit	21,1	0,5
Fréquent	Hypophosphatémie	8,9	2,5
	Hypokaliémie	6,0	0,9
	Hypomagnésémie	3,8	0,4
	Hyponatrémie	1,3	0,7
	Déshydratation	1,8	0,5
	Hypoalbuminémie	2,4	-
	Hypocalcémie	2,2	0,4
Affections psychiatriques			
Fréquent	État confusionnel	4,7	0,5
	Dépression	4,2	0,4
	Anxiété	1,8	-
	Insomnie	3,8	-

Classe de systèmes d'organes / Catégorie de fréquence	Effets indésirables	Tous grades confondus %	Grades ≥ 3 %
Affections du système nerveux			
Très fréquent	Atteinte de la mémoire	22,7	0,9
	Troubles cognitifs	11,8	0,9
	Étourdissements	10,5	0,2
	Altération du goût	12,7	-
Fréquent	Hémorragie intracrânienne ¹	1,6	1,1
	Détérioration mentale ²	5,6	0,7
	Neuropathie périphérique	8,5	0,4
	Somnolence	1,8	-
	Aphasie	1,8	-
	Hypokinésie	1,3	0,2
	Céphalée	8,0	0,2
	Troubles de l'équilibre	1,6	-
	Troubles de la parole	4,5	-
	Tremblement	2,2	0,2
Peu fréquent	Encéphalopathie	0,9	0,5
Affections oculaires			
Très fréquent	Sécrétion lacrymale accrue	22,2	-
Fréquent	Hémorragie oculaire ³	1,1	-
	Vision trouble	2,9	-
	Hémorragie conjonctivale	2,4	-
	Photophobie	1,6	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Fréquent	Vertiges	2,4	-
Affections cardiaques			
Peu fréquent	Épanchement péricardique	0,9	0,2
Affections vasculaires			
Fréquent	Hypertension	3,3	1,1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Fréquent	Épanchement pleural	6,0	0,9
	Dyspnée	6,0	0,7
	Congestion nasale	1,5	-
	Toux	2,2	-
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	Douleur abdominale	10,9	1,1
	Vomissements	24,2	0,7
	Diarrhée	26,4	2,7
	Nausées	45,1	1,5
	Sécheresse	10,9	0,2
	Reflux gastro-œsophagien	12,9	0,5

Classe de systèmes d'organes / Catégorie de fréquence	Effets indésirables	Tous grades confondus %	Grades ≥ 3 %
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale ⁴	2,2	1,6
	Ascite	7,5	1,3
	Constipation	5,8	-
	Dysphagie	2,4	0,4
	Stomatite	2,4	-
	Flatulences	1,6	-
	Hypersécrétion salivaire	1,5	-
Affections hépatobiliaires			
Très fréquent	Hyperbilirubinémie	27,5	5,8
Peu fréquent	Hémorragie hépatique	0,2	0,2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	Couleur des cheveux ou des poils modifiée	15,3	0,2
	Éruption cutanée	12,7	1,6
Fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	1,3	-
	Réaction de photosensibilité	1,1	-
	Hypopigmentation de la peau	1,1	-
	Prurit	2,9	-
	Alopécie	9,6	-
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Fréquent	Myalgie	2,0	-
	Arthralgie	1,8	-
	Mal de dos	1,1	-
	Spasmes musculaires	1,6	-
Affections du rein et des voies urinaires			
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë	2,0	0,9
	Augmentation de la créatinine sanguine	4,4	-
	Hématurie	1,1	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	Œdème ⁵	70,2	4,7
	Fatigue	39,6	5,3
Fréquent	Asthénie	7,8	1,6
	Fièvre	1,8	0,2
	Malaise	2,5	0,2
	Sensation de froid	2,9	-
Investigations			
Très fréquent	Transaminases augmentées	12,4	0,9
Fréquent	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	2,0	0,2
	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	3,3	0,4
	Perte de poids	7,5	0,2
	Prise de poids	4,7	-
	Lactate déshydrogénase sanguine augmentée	1,3	-

¹ Hémorragie intracrânienne (y compris hémorragie cérébrale, hémorragie intracrânienne, hématome sous-dural, hématome cérébral)

² Détérioration mentale (y compris perturbation de l'attention, déficience mentale, altérations de l'état mental, démence)

³ Hémorragie oculaire (y compris hémorragie oculaire, hémorragie rétinienne, hémorragie du vitré)

⁴ Hémorragie gastro-intestinale (y compris, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gastro-intestinale supérieure, hémorragie rectale, méléna)

⁵ Œdème (y compris œdème périorbitaire, œdème périphérique, œdème du visage, œdème des paupières, rétention d'eau, œdème généralisé, œdème orbitaire, œdème de l'œil, œdème, gonflement périphérique, gonflement du visage, gonflement des yeux, œdème de la conjonctive, œdème laryngé, œdème localisé, gonflement des lèvres)

- : aucun effet indésirable de grade ≥ 3 signalé

Mastocytose systémique avancée

Tableau 4. Effets indésirables signalés lors d'études cliniques chez des patients atteints de mastocytose systémique avancée traités par l'avapritinib à une dose initiale de 200 mg

Classe de systèmes d'organes / Catégorie de fréquence	Effets indésirables	Tous grades confondus %	Grades ≥ 3 %
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent	Thrombocytopénie*	46,8	23,0
	Anémie*	23,0	11,9
	Neutropénie*	21,4	19,0
Fréquent	Leucopénie*	8,7	2,4
Affections psychiatriques			
Fréquent	État confusionnel	1,6	-
Affections du système nerveux			
Très fréquent	Effet sur le goût*	15,9	0,8
	Trouble cognitif	11,9	1,6
Fréquent	Maux de tête	7,9	-
	Troubles de la mémoire*	5,6	-
	Étourdissement	5,6	-
	Neuropathie périphérique ¹	4,8	-
	Hémorragie intracrânienne ²	2,4	0,8
Affections oculaires			
Fréquent	Sécrétion lacrymale accrue	6,3	-
Affections cardiaques			
Peu fréquent	Épanchement péricardique	0,8	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Fréquent	Épistaxis	5,6	-
	Épanchement pleural	2,4	-
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	Diarrhée	14,3	1,6
	Nausées	12,7	-
Fréquent	Vomissements*	8,7	0,8
	Reflux gastro-œsophagien*	4,8	-
	Ascite*	4,0	0,8
	Sécheresse*	4,0	-
	Constipation	3,2	-
	Douleur abdominale*	3,2	-
	Hémorragie gastro-intestinale ³	2,4	1,6
Affections hépatobiliaires			
Fréquent	Hyperbilirubinémie*	7,9	0,8
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	Changements de couleur des cheveux	15,1	-
Fréquent	Éruption cutanée*	7,9	0,8

Classe de systèmes d'organes / Catégorie de fréquence	Effets indésirables	Tous grades confondus %	Grades ≥ 3 %
	Alopécie	7,1	-
Peu fréquent	Réaction de photosensibilité	0,8	-
Affections rénales et urinaires			
Peu fréquent	Lésion rénale aiguë*	0,8	-
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Fréquent	Arthralgie	4,8	0,8
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	Œdème ⁴	69,8	4,8
	Fatigue*	18,3	2,4
Fréquent	Douleur	3,2	-
Investigations			
Fréquent	Prise de poids	6,3	-
	Élévation de la phosphatase alcaline dans le sang	4,8	1,6
	Élévation des transaminases*	4,8	-
	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	1,6	0,8
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Fréquent	Contusion	3,2	-

¹ Neuropathie périphérique (y compris paresthésie, neuropathie périphérique, hypoesthésie)

² Hémorragie intracrânienne (y compris hémorragie intracrânienne, hématome sous-dural)

³ Hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, méléna)

⁴ Œdème (y compris œdème périorbitaire, œdème périphérique, œdème du visage, œdème des paupières, rétention de liquide, œdème généralisé, œdème, gonflement périphérique, gonflement du visage, gonflement des yeux, œdème de la conjonctive, œdème laryngé, œdème localisé)

* Comprend des termes regroupés représentant des concepts médicaux similaires.

- Aucun effet indésirable signalé

Mastocytose systémique indolente

Tableau 5. Effets indésirables signalés lors d'études cliniques chez les patients atteints de mastocytose systémique indolente

Classe de systèmes d'organes / Catégorie de fréquence	Effets indésirables	Avapritinib (25 mg une fois par jour) + meilleurs soins de soutien Tous grades confondus %	Grades ≥ 3 %
Affections psychiatriques			
Fréquent	Insomnie	5,7	-
Affections vasculaires			
Fréquent	Bouffées vasomotrices	9,2	1,4
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Fréquent	Réaction de photosensibilité	2,8	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	Œdème périphérique ¹	12,1	-
Fréquent	Œdème du visage	7,1	-
Investigations			
Fréquent	Élévation de la phosphatase alcaline dans le sang	6,4	0,7

¹ Œdème périphérique (y compris œdème périphérique et gonflement périphérique)

- : Aucun effet indésirable signalé

Description de certains effets indésirables

Hémorragie intracrânienne

GIST non résecable ou métastatique

Une hémorragie intracrânienne est survenue chez 10 (1,7 %) des 585 patients atteints de GIST (toutes doses confondues) et chez 9 (1,6 %) des 550 patients atteints de GIST qui ont reçu de l'avapritinib à une dose initiale de 300 mg ou 400 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Les événements d'hémorragie intracrânienne (tous grades confondus) se sont produits dans un intervalle allant de 8 à 84 semaines après l'instauration du traitement par l'avapritinib, avec un délai médian de 22 semaines. Le délai médian d'amélioration et de résolution était de 25 semaines pour une hémorragie intracrânienne de grade ≥ 2 .

Mastocytose systémique avancée

Une hémorragie intracrânienne est survenue chez un total (quelle que soit la cause) de 4 (3,2 %) des 126 patients atteints d'AdvSM qui ont reçu de l'avapritinib à une dose initiale de 200 mg une fois par jour, indépendamment de la numération plaquettaire avant l'instauration du traitement. Chez 3 de ces 4 patients, l'événement a été évalué comme lié à l'avapritinib (2,4 %). Le risque d'événements d'hémorragie intracrânienne est plus élevé chez les patients dont la numération plaquettaire est $< 50 \times 10^9/L$. Une hémorragie intracrânienne est survenue chez un total (quelle que soit la causalité) de 3 (2,5 %) des 121 patients atteints d'AdvSM qui ont reçu une dose initiale de 200 mg et avaient une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ avant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4). Chez 2 de ces 3 patients, l'événement a été évalué comme lié à l'avapritinib (1,7 %). Sur les 126 patients traités avec la dose initiale recommandée de 200 mg une fois par jour, 5 avaient une numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/L$ avant l'instauration du traitement ; sur ces 5 patients, un a présenté une hémorragie intracrânienne.

Des événements d'hémorragie intracrânienne (tous grades confondus) se sont produits dans un délai de 12,0 semaines à 15,0 semaines après l'instauration d'avapritinib, avec un délai médian d'apparition de 12,1 semaines.

Dans les études cliniques menées avec l'avapritinib, l'incidence d'hémorragie intracrânienne était plus élevée chez les patients qui avaient reçu une dose initiale ≥ 300 mg une fois par jour, par rapport aux patients qui avaient reçu la dose initiale recommandée de 200 mg une fois par jour. Parmi les 50 patients dont la dose initiale était ≥ 300 mg une fois par jour, 8 (16,0 %) ont présenté un événement (quelle que soit la causalité) de saignement intracrânien, indépendamment de la numération plaquettaire au moment de l'instauration du traitement. Chez 6 des 8 patients, l'événement a été évalué comme lié à l'avapritinib (12,0 %). Parmi ces 50 patients, 7 avaient une numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/L$ avant l'instauration du traitement, parmi lesquels 4 patients ont présenté une hémorragie intracrânienne, qui a été évaluée comme liée à l'avapritinib dans 3 cas sur 4. Quatre des 43 patients ayant une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ avant l'instauration du traitement ont présenté une hémorragie intracrânienne, qui a été évaluée comme liée à l'avapritinib dans 3 cas sur 4.

Un événement fatal d'hémorragie intracrânienne est survenu chez moins de 1 % des patients atteints d'AdvSM (toutes doses confondues).

La dose maximale chez les patients atteints d'AdvSM ne doit pas dépasser 200 mg une fois par jour.

Mastocytose systémique indolente

Aucune hémorragie intracrânienne n'a été signalée chez les 141 patients atteints d'ISM recevant 25 mg d'avapritinib pendant les 24 semaines de la partie 2 de l'étude PIONEER.

Effets cognitifs

Un large spectre d'effets cognitifs, généralement réversibles (avec une intervention) peut survenir chez les patients traités par l'avapritinib. Les effets cognitifs ont été pris en charge par une interruption et/ou une réduction de la dose, et 2,7 % de ces effets ont entraîné l'arrêt définitif du traitement par l'avapritinib chez les patients atteints de GIST ou d'AdvSM.

GIST non résecable ou métastatique

Des effets cognitifs sont apparus chez 194 (33 %) des 585 patients atteints de GIST (toutes doses confondues) et chez 182 (33 %) des 550 patients atteints de GIST qui ont reçu de l'avapritinib à des doses initiales de 300 ou 400 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4). Chez les patients ayant présenté un événement (tous grades confondus), le délai médian d'apparition de l'événement était de 8 semaines.

La plupart des effets cognitifs étaient de grade 1, un grade ≥ 2 étant survenu chez 11 % des 550 patients. Parmi les patients ayant présenté un effet cognitif de grade ≥ 2 (impact sur les activités de la vie quotidienne), le délai médian d'amélioration de l'événement était de 15 semaines.

Des troubles de la mémoire sont survenus chez 20 % des patients ; < 1 % de ces événements étaient de grade 3. Des troubles cognitifs sont survenus chez 12 % des patients ; < 1 % de ces événements étaient de grade 3. Un état confusionnel s'est produit chez 5 % des patients ; < 1 % de ces événements étaient de grade 3. Une encéphalopathie est survenue chez < 1 % des patients ; < 1 % de ces événements étaient de grade 3. Des effets cognitifs graves ont été signalés chez 9 des 585 (1,5 %) patients atteints de GIST (toutes doses confondues), dont 7 des 550 (1,3 %) patients du groupe GIST qui ont reçu une dose initiale de 300 ou 400 mg une fois par jour.

Dans l'ensemble, 1,3 % des patients ont dû arrêter définitivement le traitement par l'avapritinib en raison d'un effet cognitif.

Des effets cognitifs sont survenus chez 37 % des patients âgés de ≥ 65 ans ayant reçu une dose initiale de 300 ou 400 mg une fois par jour.

Mastocytose systémique avancée

Des effets cognitifs sont apparus chez 51 (26 %) des 193 patients atteints d'AdvSM (toutes doses confondues) et chez 23 (18 %) des 126 patients atteints d'AdvSM qui ont reçu l'avapritinib à une dose initiale de 200 mg (voir rubrique 4.4). Chez les patients atteints d'AdvSM traités à une dose initiale de 200 mg ayant présenté un événement (tous grades confondus), le délai médian d'apparition était de 12 semaines (intervalle : 0,1 semaine à 108,1 semaines).

La plupart des effets cognitifs étaient de grade 1 ; des effets de grade ≥ 2 sont survenus chez 7 % des 126 patients traités à une dose initiale de 200 mg. Chez les patients ayant présenté un effet cognitif de grade ≥ 2 (ayant un impact sur les activités de la vie quotidienne), le délai médian d'amélioration était de 6 semaines.

Parmi les patients atteints d'AdvSM traités à une dose initiale de 200 mg, un trouble cognitif est survenu chez 12 % des patients, un trouble de la mémoire, chez 6 % des patients et un état confusionnel, chez 2 % des patients. Aucun de ces événements n'était de grade 4.

Des effets cognitifs indésirables graves ont été signalés chez 1 des 193 (< 1 %) patients atteints d'AdvSM (toutes doses confondues) ; aucun n'a été observé dans le groupe AdvSM recevant une dose initiale de 200 mg une fois par jour.

Globalement, 1,6 % des patients atteints d'AdvSM (toutes doses confondues) ont dû arrêter définitivement l'avapritinib en raison d'un effet indésirable cognitif, 8 % ont dû interrompre l'administration et 9 % ont dû réduire leur dose.

Des effets cognitifs sont survenus chez 20 % des patients âgés de ≥ 65 ans recevant une dose initiale de 200 mg une fois par jour.

Mastocytose systémique indolente

Dans la partie 2 de l'étude PIONEER, des effets cognitifs sont survenus chez 2,8 % des patients atteints d'ISM recevant 25 mg d'avapritinib (voir rubrique 4.4) ; tous les effets cognitifs étaient de grade 1 ou 2. Dans l'ensemble, aucun des patients recevant de l'avapritinib dans la partie 2 de l'étude PIONEER n'a nécessité un arrêt définitif du traitement pour cause d'effets cognitifs.

Effets indésirables de type anaphylactique

Mastocytose systémique indolente

L'anaphylaxie est une manifestation clinique fréquente de l'ISM. Dans la partie 2 de l'étude PIONEER, les patients recevant 25 mg d'avapritinib ont présenté moins d'épisodes d'anaphylaxie au cours du temps (5 % au cours de la période de sélection d'environ 8 semaines, contre 1 % durant la partie 2).

Personnes âgées

GIST non résécable ou métastatique

Dans les études NAVIGATOR et VOYAGER (N = 550) (voir rubrique 5.1), 39 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 9 % avaient 75 ans et plus. Par rapport aux patients plus jeunes (< 65 ans), un plus grand nombre de patients âgés de ≥ 65 ans ont signalé des effets indésirables qui ont conduit à une réduction de la dose (55 % contre 45 %) et l'arrêt du traitement (18 % contre 4 %). Les types d'effets indésirables signalés étaient similaires quel que soit l'âge. Les patients plus âgés ont signalé davantage d'effets indésirables de grade ≥ 3 que les patients plus jeunes (63 % contre 50 %).

Mastocytose systémique avancée

Chez les patients traités à la dose de 200 mg dans les études EXPLORER et PATHFINDER (N = 126) (voir rubrique 5.1), 63 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 21 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Par rapport aux patients plus jeunes (< 65 ans), davantage de patients âgés de ≥ 65 ans ont signalé des effets indésirables ayant entraîné des réductions de dose (62 % versus 73 %). Une proportion similaire de patients a signalé des effets indésirables ayant entraîné un arrêt de l'administration (9 % versus 6 %). Les types d'effets indésirables signalés étaient similaires indépendamment de l'âge. Les patients plus âgés ont signalé davantage d'effets indésirables de grade 3 ou plus (63,3 %) par rapport aux patients plus jeunes (53,2 %).

Mastocytose systémique indolente

Dans la partie 2 de l'étude PIONEER (N = 141) (voir rubrique 5.1), 9 patients (6 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 1 patient (< 1 %) était âgé de 75 ans ou plus. Aucun patient de plus de 84 ans n'a été inclus. Dans l'ensemble, aucune différence significative n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et ceux de < 65 ans en matière de sécurité.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Symptômes

L'expérience des cas de surdosage signalés lors des études cliniques portant sur l'avapritinib est limitée. La dose maximale d'avapritinib étudiée sur le plan clinique est de 600 mg par voie orale une fois par jour. Les effets indésirables observés à cette dose étaient conformes au profil de sécurité d'emploi à 300 mg ou 400 mg une fois par jour (voir rubrique 4.8).

Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote connu pour le surdosage d'avapritinib. En cas de suspicion de surdosage, le traitement par l'avapritinib doit être interrompu et un traitement symptomatique doit être instauré. Compte tenu du grand volume de distribution de l'avapritinib et de son fort taux de liaison aux protéines, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative de l'avapritinib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteur de la protéine kinase, Code ATC : L01EX18.

Mécanisme d'action

L'avapritinib est un inhibiteur de kinase de type 1 qui a démontré une activité biochimique *in vitro* sur les mutants PDGFRA D842V et KIT D816V associés à une résistance à l'imatinib, au sunitinib et au régorafénib avec des concentrations inhibitrices semi maximales (CI₅₀) de 0,24 nM et de 0,27 nM, respectivement, et une plus grande puissance contre les mutants KIT exon 11, KIT exon 11/17 et KIT exon 17 cliniquement pertinents que contre l'enzyme KIT sauvage.

Lors de tests cellulaires, l'avapritinib a inhibé l'auto-phosphorylation des mutations D816V de KIT et D842V de PDGFRA avec une CI₅₀ de respectivement 4 nM et 30 nM. Lors de tests cellulaires, l'avapritinib a inhibé la prolifération des lignées cellulaires de mutants de KIT, notamment une lignée cellulaire murine de mastocytome et une lignée cellulaire humaine de leucémie à mastocytes. L'avapritinib a également montré une activité d'inhibition de la croissance dans un modèle de xénogreffe de mastocytome murin porteur d'une mutation sur l'exon 17 de KIT.

Effets pharmacodynamiques

Potentiel d'allongement de l'intervalle QT

La capacité de l'avapritinib à allonger l'intervalle QT a été évaluée chez 27 patients recevant de l'avapritinib à des doses de 300/400 mg (1,33 fois la dose recommandée de 300 mg chez les patients atteints de GIST, 12 à 16 fois la dose recommandée de 25 mg chez les patients atteints d'ISM) une fois par jour dans le cadre d'une étude ouverte à un seul bras, menée chez des patients atteints de GIST. La variation moyenne estimée de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur de référence était de 6,55 ms (intervalle de confiance [IC] à 90 % : 1,80 ; 11,29) à la moyenne géométrique observée à l'état d'équilibre de la C_{max} de 899 ng/mL (12,8 fois la moyenne géométrique à l'état d'équilibre de la C_{max} de l'avapritinib à la dose de 25 mg une fois par jour chez les patients atteints d'ISM). Aucun effet sur la fréquence cardiaque ou la conduction cardiaque (intervalles PR, QRS et RR) n'a été observé.

Efficacité et sécurité cliniques

Études cliniques portant sur le GIST non résécable ou métastatique

L'efficacité et la sécurité de l'avapritinib ont été évaluées dans une étude clinique en ouvert, multicentrique et à bras unique (BLU-285-1101 ; NAVIGATOR). Les patients ayant un diagnostic confirmé de GIST et un indice de performance (IP) ECOG (Eastern Clinical Oncology Group/Groupe d'experts en oncologie de la côte est des États-Unis) de 0 à 2 (58 % et 3 % des patients avaient un indice ECOG de 1 et 2, respectivement) ont été inclus dans l'étude. Au total, 217 patients ont reçu une dose de départ de 300 mg ou de 400 mg une fois par jour.

L'efficacité a été évaluée sur la base du taux de réponse global (TRG) selon les critères RECIST (Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides) v1.1 modifiés pour les patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques (mRECIST v1.1) et de la durée de la réponse (DR), tels qu'évalués par un examen central indépendant en aveugle (ECIA).

En outre, 239 patients au total ont reçu le traitement par l'avapritinib à la dose de départ pertinente dans une étude de phase 3 randomisé en ouvert, en cours (BLU-285-1303 ; VOYAGER) dans lequel le principal critère d'évaluation était la survie sans progression (SSP). Dans cette étude, 96 patients supplémentaires ont reçu de l'avapritinib après progression de la maladie sous traitement de contrôle par régorafénib (*crossover*). À la dernière date de recueil des données, le 9 mars 2020, la durée médiane du traitement était de 8,9 mois chez les patients atteints de GIST ayant la mutation PDGFRA D842V inclus dans cette étude, ce qui apporte quelques données préliminaires pour la comparaison concernant la sécurité.

Mutation D842V de PDGFRA

Au total, 38 patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V de PDGFRA ont été inclus et traités par l'avapritinib à une dose initiale de 300 mg ou de 400 mg une fois par jour. Au cours de l'étude NAVIGATOR, 71 % des patients ont nécessité une réduction de la posologie initiale (dose à 200 mg ou 100 mg une fois par jour). Le délai médian de survenue de cette modification de la posologie était de 12 semaines. Les patients atteints de GIST devaient être atteints d'une maladie non résécable ou métastatique et présenter une mutation D842V de PDGFRA documentée, déterminée par un test de diagnostic disponible localement. À 12 mois, 27 patients étaient toujours sous avapritinib, dont 22 % recevaient 300 mg une fois par jour, 37 % recevaient 200 mg une fois par jour et 41 % recevaient 100 mg une fois par jour.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient les suivantes : âge médian de 64 ans (intervalle : 29-90 ans), 66 % d'hommes, 66 % de caucasiens, IP ECOG de 0-2 (61 % et 5 % des patients avaient un indice ECOG de 1 et 2, respectivement), 97 % avaient une maladie métastatique, la plus grande lésion cible était > 5 cm pour 58 %, 90 % avaient déjà subi une résection chirurgicale, et le nombre médian de lignes antérieures d'inhibiteurs de tyrosine kinase était de 1 (intervalle : 0-5).

Les résultats d'efficacité de l'étude BLU-285-1101 (NAVIGATOR) pour les patients atteints de GIST porteurs de la mutation D842V de PDGFRA sont résumés dans le tableau 6. Les données représentent une durée médiane de suivi de 26 mois pour tous les patients porteurs de la mutation D842V de PDGFRA qui étaient vivants, la SG médiane n'ayant pas été atteinte chez 74 % des patients vivants. La durée médiane de survie sans progression était de 24 mois. Des réductions tumorales ont été observées sur radiographie chez 98 % des patients.

Tableau 6. Résultats d'efficacité pour la mutation D842V de PDGFRA chez les patients atteints de GIST (étude NAVIGATOR)

Paramètre d'efficacité	N = 38
TRG selon mRECIST 1.1¹, (%) (IC à 95 %)	95 (82,3 ; 99,4)
RC	13
RP	82
DR (mois), médiane (IC)	22,1 (14,1 ; NE)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; DR = durée de réponse ; mRECIST1.1 = critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides version 1.1 modifiés pour les patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours v1.1 modified*) ; N = nombre de patients ; NE = non estimable ; TRG = taux de réponse globale ; RP = réponse partielle.

¹Le TRG est défini comme les patients qui ont atteint une RC ou une RP (RC + RP)

Chez les patients atteints de GIST avec mutation D842V de PDGFRA traités à des doses initiales de 300 ou de 400 mg une fois par jour, le TRG basé sur l'examen radiologique central selon les critères mRECIST v1.1 était de 95 %.

Les résultats préliminaires de l'étude de phase 3 en cours BLU-285-1303 (VOYAGER) dans un sous-groupe de 13 patients avec mutations PDGFRA D824V, à savoir 7 patients du groupe avapritinib et 6 du groupe regorafénib, ont montré que la SSP médiane ne pouvait être estimée chez les patients avec mutations PDGFRA D824V randomisés dans le groupe avapritinib (IC à 95 % : 9,7 ; NE) comparé à 4,5 mois chez les patients recevant le regorafénib (IC à 95% : 1,7 ; NE).

Études cliniques portant sur la mastocytose systémique avancée

L'efficacité et la sécurité de l'avapritinib ont été évaluées dans une étude de phase 2, multicentrique, à un seul bras, en ouvert, BLU-285-2202 (PATHFINDER). Les patients éligibles devaient avoir un indice ECOG de 0 à 3. Les patients présentant un risque élevé ou très élevé de néoplasme hématologique associé (AHN), tel qu'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un risque élevé de syndrome myélodysplasique (SMD) et dont les tumeurs malignes étaient porteuses du chromosome de Philadelphie étaient exclus. Les traitements de soins palliatifs et de soutien étaient autorisés. La population évaluable pour la réponse d'après les critères modifiés du groupe de travail international sur la recherche et le traitement des néoplasmes myéloprolifératifs et du réseau européen de compétences sur la mastocytose (IWG-MRT-ECNM) telle que déterminée par un comité central est composée des patients avec un diagnostic d'AdvSM ayant reçu au moins 1 dose d'avapritinib, disposant d'au moins 2 myélogrammes après l'inclusion et étant restés dans l'étude pendant au moins 24 semaines ou ayant passé une visite de fin d'étude. La mesure du résultat principal d'efficacité était le taux de réponse global (TRG) selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM tels que déterminés par le comité central.

Parmi les 107 patients inclus dans l'étude, 67 patients avaient reçu au moins un traitement systémique antérieur et étaient traités à une dose initiale de 200 mg par voie orale une fois par jour.

L'analyse du critère d'évaluation principal de l'efficacité était basée sur un total de 47 patients atteints d'AdvSM et évaluable selon les critères de réponse modifiés de l'IWG-MRT-ECNM, inclus dans l'étude, ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur et traités par l'avapritinib à une dose initiale de 200 mg une fois par jour ; 78,7 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par midostaurine, 17,0 % par cladribine, 14,9 % par interféron alpha, 10,6 % par hydroxycarbamide et 6,4 % par azacytidine. Parmi les 47 patients atteints d'AdvSM ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur et traités à une dose initiale d'avapritinib de 200 mg, 37 (79 %) ont fait l'objet d'une ou de plusieurs réductions de dose pendant le traitement, avec un délai médian de 6 semaines avant la réduction de dose. Les caractéristiques de la population de l'étude étaient les suivantes : âge médian de 69 ans (intervalle : 31 à 86 ans), 70 % de patients masculins, 92 % de patients caucasiens, indice ECOG de 0 à 3 (respectivement 66 % et 34 % des patients ayant un indice ECOG de 0 à 1 et de 2 à 3) et 89 % étaient porteurs d'une mutation D816V de KIT détectable. Avant l'instauration du traitement par l'avapritinib, l'infiltration médiane des mastocytes dans la moelle osseuse était de 70 %, le taux médian de tryptase sérique était de 325 ng/mL et la valeur médiane de la fraction d'allèles mutants (MAF) de D816V de KIT était de 26,2 %.

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints d'AdvSM inclus dans l'étude, ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur et traités à une dose initiale d'avapritinib de 200 mg une fois par jour, avec une durée médiane de suivi de 12 mois sont résumés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Résultats d'efficacité pour les patients atteints de mastocytose systémique avancée ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur dans l'étude PATHFINDER

Paramètre d'efficacité	Global	ASM	SM-AHN	MCL
TRG¹ selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM, n (%) (intervalle de confiance à 95 %)	N = 47 28 (60) (44,3 ; 73,6)	N = 8 5 (63) (24,5 ; 91,5)	N = 29 19 (66) (45,7 ; 82,1)	N = 10 4 (40) (12,2 ; 73,8)
Réponse selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM, catégorie, n (%)				
RC	1 (2)	0	1 (3)	0
RCh	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
RP	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
AC	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
DR² (mois), médiane (intervalle de confiance à 95 %)	N = 28 NA (NE ; NE)	N = 5 NA (NE ; NE)	N = 19 NA (NE ; NE)	N = 4 NA (NE ; NE)
Taux de DR à 12 mois, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Taux de DR à 24 mois, %	85,6	NE	83,3	NE
Délai jusqu'à la réponse (mois), médiane (min, max)	N = 28 1,9 (0,5, 12,2)	N = 5 2,3 (1,8, 5,5)	N = 19 1,9 (0,5, 5,5)	N = 4 3,6 (1,7, 12,2)
Délai jusqu'à la RC/RCh (mois), médiane (min, max)	N = 5 3,7 (1,8, 14,8)	N = 2 2,8 (1,8, 3,7)	N = 3 5,6 (1,8, 14,8)	N = 0 NE

Abréviations : AC = amélioration clinique ; RC = rémission complète ; RCh = rémission complète avec récupération hématologique partielle dans le sang périphérique ; DR = durée de la réponse ; NE = non estimable ; NA = non atteint ; TRG = taux de réponse global ; RP = rémission partielle

¹ Le TRG selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM est défini comme les patients ayant obtenu une RC, une RCh, une RP ou une AC (RC + RCh + RP + AC)

² Estimée d'après une analyse de Kaplan-Meier

Parmi les patients traités par l'avapritinib à une dose initiale de 200 mg une fois par jour après au moins un traitement systémique antérieur, 83,1 % des patients ont obtenu une diminution de ≥ 50 % des mastocytes dans la moelle osseuse et 58,5 % des patients ont obtenu une élimination complète des agrégats de mastocytes dans la moelle osseuse ; 88,1 % des patients ont obtenu une réduction de ≥ 50 % de la tryptase sérique, dont 49,3 % avec une tryptase sérique réduite à < 20 ng/mL ; 68,7 % des patients ont obtenu une diminution ≥ 50 % des MAF D816V de KIT dans le sang et 60,0 % des patients ont obtenu une réduction du volume de la rate ≥ 35 % par rapport à la valeur initiale.

Dans une étude justificative de phase 1, multicentrique, à un seul bras, en ouvert, BLU-285-2101 (EXPLORER), le TRG d'après les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM était de 73 % (intervalle de confiance à 95 % : 39,0 à 94,0) chez 11 patients atteints d'AdvSM ayant reçu au moins un

traitement systémique antérieur et traités par une dose initiale d'avapritinib de 200 mg une fois par jour.

Études cliniques portant sur la mastocytose systémique indolente

L'efficacité et la sécurité de l'avapritinib ont été évaluées dans l'étude BLU-285-2203 (PIONEER), une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en trois parties menée sur des patients adultes atteints d'ISM accompagnée de symptômes modérés à sévères n'étant pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique optimal. Dans la partie 2 (phase pivot), les patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'avapritinib à la dose recommandée de 25 mg par voie orale une fois par jour avec les meilleurs soins de soutien (141 patients), soit un placebo avec les meilleurs soins de soutien (71 patients). La phase randomisée de l'étude durait 24 semaines. La partie 3 de l'étude BLU-285-2203 est en cours.

Le principal critère d'évaluation de la partie 2 était la variation moyenne du score total des symptômes (*total symptom score*, TSS) entre l'inclusion et la semaine 24, mesuré à l'aide du formulaire d'évaluation des symptômes d'ISM (*Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form*, ISM-SAF). Basé sur le principe des résultats déclarés par les patients, l'ISM-SAF est un instrument formé d'un questionnaire à 12 items spécifiquement conçu pour évaluer les symptômes des patients atteints d'ISM. Les scores de sévérité de 11 symptômes d'ISM (douleur osseuse, douleur abdominale, nausées, boutons, démangeaisons, bouffées vasomotrices, fatigue, étourdissements, brouillard mental, maux de tête, diarrhée ; 0 = absent ; 10 = pire imaginable) établis par les patients sont additionnés pour obtenir le TSS (intervalle : 0 à 110), qui est d'autant plus élevé que les symptômes sont intenses. Le 12^e item du questionnaire porte sur le nombre d'épisodes diarrhéiques.

Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter un score total des symptômes (TSS) d'au moins 28 à la sélection. Les patients devaient avoir reçu au minimum deux traitements symptomatiques n'ayant pas permis d'obtenir un contrôle adéquat d'au moins un des symptômes présents à l'inclusion, traitements qui pouvaient notamment comprendre : antihistaminiques H1, antihistaminiques H2, inhibiteurs de la pompe à protons, inhibiteurs des leucotriènes, chromoglycate de sodium, corticostéroïdes ou omalizumab.

Les proportions de patients traités par l'avapritinib obtenant une réduction $\geq 50\%$ et $\geq 30\%$ du TSS entre l'inclusion et la semaine 24 par rapport au placebo étaient des critères d'évaluation secondaires clés de l'efficacité déclarés par les patients supplémentaires. Des mesures objectives de la charge mastocytaire constituaient d'autres critères d'évaluation secondaires clés de l'efficacité ; elles comprenaient les proportions de patients montrant une diminution $\geq 50\%$ de la tryptase sérique, de la fraction d'allèles D816V de KIT dans le sang périphérique et des mastocytes médullaires entre l'inclusion et la semaine 24.

Les caractéristiques de la population de l'étude étaient les suivantes : âge médian de 51 ans (intervalle : 18 à 79 ans), 73 % de femmes, 80 % de patients caucasiens et 94 % de patients ayant une mutation D816V de KIT. À l'inclusion, le TSS moyen était de 50,93 (intervalle : 12,1 à 104,4), le taux médian de tryptase sérique de 39,20 ng/mL (intervalle : 3,6 à 501,6 ng/mL), la valeur médiane de la fraction d'allèles mutants D816V de KIT mesurée par ddPCR (*digital-droplet polymerase chain reaction*) de 0,32 % et l'infiltration médiane des mastocytes dans la moelle osseuse de 7 %.

À l'inclusion, la presque totalité des patients (99,5 %) recevait un ou plusieurs traitements relevant des meilleurs soins de soutien (médiane de trois traitements). Les traitements les plus fréquents étaient les antihistaminiques H1 (98,1 %), les antihistaminiques H2 (66 %), les inhibiteurs des leucotriènes (34,9 %) et le chromoglycate de sodium (32,1 %).

Le traitement par l'avapritinib a été associé à des améliorations statistiquement significatives de tous les critères d'évaluation principaux et secondaires clés de l'efficacité par rapport au placebo ; les données correspondantes sont récapitulées dans le Tableau 8.

Tableau 8. Réduction du TSS de l'ISM-SAF et de mesures de la charge mastocytaire chez les patients atteints d'une mastocytose systémique indolente dans l'étude PIONEER à la semaine 24

Paramètres d'efficacité	AYVAKYT (25 mg une fois par jour) + MSS N = 141	Placebo + MSS N = 71	Valeur <i>p</i> unilatérale
TSS de l'ISM-SAF			
Variation moyenne du TSS			
Variation par rapport à l'inclusion (IC à 95 %)	-15,58 (-18,61 ; -12,55)	-9,15 (-13,12 ; -5,18)	0,003
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	-6,43* (-10,90 ; -1,96)		
% de patients obtenant une diminution ≥ 50 % du TSS (IC à 95 %)	25 (17,9 ; 32,8)	10 (4,1 ; 19,3)	0,005
% de patients obtenant une diminution ≥ 30 % du TSS (IC à 95 %)	45 (37,0 ; 54,0)	30 (19,3 ; 41,6)	0,009
Mesures de la charge mastocytaire			
% de patients obtenant une diminution ≥ 50 % de la tryptase sérique (IC à 95 %)	N = 141 54 (45,3 ; 62,3)	N = 71 0 (0,0 ; 5,1)	< 0,0001
% de patients obtenant une diminution ≥ 50 % de la fraction d'allèles D816V de KIT dans le sang périphérique ou chez qui l'allèle est indétectable (IC à 95 %)	N = 118 68 (58,6 ; 76,1)	N = 63 6 (1,8 ; 15,5)	< 0,0001
% de patients obtenant une diminution ≥ 50 % des mastocytes médullaires ou sans agrégats (IC à 95 %)	N = 106 53 (42,9, 62,6)	N = 57 23 (12,7, 35,8)	< 0,0001

Abréviations : IC = intervalle de confiance, ISM-SAF = formulaire d'évaluation des symptômes de mastocytose systémique indolente (*Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form*), MSS = meilleurs soins de soutien, TSS = score total des symptômes (*total symptom score*)

* La réduction du TSS résulte d'une diminution moyenne de l'ensemble des symptômes individuels pris en compte par l'ISM-SAF.

L'efficacité à long terme de l'avapritinib est évaluée dans une phase d'extension en ouvert de l'étude PIONEER portant sur des patients recevant 25 mg d'avapritinib (partie 3). Au total, 201 patients sont passés de la partie 2 à la partie 3 de l'étude PIONEER. Les patients traités par l'avapritinib durant la partie 2 ont continué à faire état d'améliorations du TSS jusqu'à environ

48 semaines (C7J1 de la partie 3) de traitement, la variation moyenne du TSS par rapport à l'inclusion étant de -18,05 points (IC à 95 % : -21,55 ; -14,56). Les patients traités par un placebo durant la partie 2 et recevant de l'avapritinib durant la partie 3 ont signalé d'importantes réductions supplémentaires de leur TSS au cours des 24 premières semaines de traitement (C7J1 de la partie 3), la variation moyenne totale du TSS par rapport à l'inclusion étant de -19,71 points (IC à 95 % : -24,32 ; -15,11), valeur qui comprend une réduction additionnelle de 10,78 points par rapport à l'inclusion dans la partie 3, juste avant le passage au traitement par l'avapritinib.

Population âgée

GIST non résécable ou métastatique

Quarante-deux pour cent des patients ayant reçu AYVAKYT à une dose initiale de 300 et de 400 mg une fois par jour dans l'étude NAVIGATOR étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence globale en termes d'efficacité n'a été observée par rapport aux patients plus jeunes. Seules des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'avapritinib chez les patients âgés de 75 ans ou plus (8 % [3 sur 38]).

Mastocytose systémique avancée

Parmi les 47 patients ayant été traités par AYVAKYT à une dose initiale de 200 mg et ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur dans l'étude PATHFINDER, 64 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 21 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence globale d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et ceux âgés de < 65 ans.

Mastocytose systémique indolente

Parmi les 141 patients atteints d'ISM ayant été traités par AYVAKYT dans la partie 2 (phase pivot) de l'étude PIONEER, 9 patients (6 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 1 patient (< 1 %) était âgé de 75 ans ou plus. Aucun patient de plus de 84 ans n'a été inclus. Dans l'ensemble, aucune différence significative n'a été observée entre les patients de ≥ 65 ans et ceux de < 65 ans en matière d'efficacité.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec AYVAKYT dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique présentant une tumeur solide en rechute/réfractaire porteuse de mutations dans KIT ou PDGFRA (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec AYVAKYT dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de mastocytose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration d'avapritinib une fois par jour, l'état d'équilibre a été atteint au bout de 15 jours.

GIST non résécable ou métastatique (dose de 300 mg une fois par jour)

Après une dose unique et des doses répétées d'avapritinib, l'exposition systémique de l'avapritinib était proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses allant de 30 à 400 mg une fois par jour chez les patients atteints de GIST non résécable ou métastatique. La moyenne géométrique à l'état d'équilibre (coefficient de variation [CV]) de la concentration maximale (C_{\max}) et de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC_{0-tau}) de l'avapritinib à 300 mg une fois par jour

étaient respectivement de 813 ng/L (52 %) et de 15 400 h-ng/mL (48 %). La moyenne géométrique du ratio d'accumulation après des doses répétées était compris entre 3,1 et 4,6.

Mastocytose systémique avancée (dose de 200 mg une fois par jour)

La C_{\max} et l'ASC de l'avapritinib à l'état d'équilibre augmentaient de manière proportionnelle sur l'intervalle de dose entre 30 mg et 400 mg une fois par jour chez les patients atteints d'AdvSM. Les moyennes géométriques à l'état d'équilibre (CV) de la C_{\max} et de l'ASC₀₋₂₄ de l'avapritinib à 200 mg une fois par jour étaient respectivement de 377 ng/mL (62 %) et 6 600 h•ng/mL (54 %). La moyenne géométrique du ratio d'accumulation après des doses répétées (30-400 mg) était comprise entre 2,6 et 5,8.

Mastocytose systémique indolente (dose de 25 mg une fois par jour)

La C_{\max} et l'ASC de l'avapritinib augmentaient de manière proportionnelle sur l'intervalle de dose entre 25 mg et 100 mg une fois par jour chez les patients atteints d'ISM. Les moyennes géométriques à l'état d'équilibre (CV) de la C_{\max} et de l'ASC₀₋₂₄ de l'avapritinib à 25 mg une fois par jour étaient respectivement de 70,2 ng/mL (47,8 %) et 1 330 h•ng/mL (49,5 %). La moyenne géométrique du ratio d'accumulation après des doses répétées était de 3,59.

Absorption

Après l'administration de doses orales uniques d'avapritinib allant de 25 à 400 mg, le temps médian jusqu'à la concentration maximale (T_{\max}) allait de 2,0 à 4,1 heures après la dose. La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée. La biodisponibilité orale moyenne de l'avapritinib estimée dans la population des patients atteints de GIST et d'AdvSM est respectivement de 16 % et 47 % inférieure à celle des patients atteints d'ISM.

Effet des aliments

La C_{\max} et l'ASC_{inf} de l'avapritinib ont augmenté de 59 % et de 29 %, respectivement, chez des sujets sains auxquels on a administré de l'avapritinib après un repas riche en matières grasses (environ 909 calories, 58 grammes de glucides, 56 grammes de lipides et 43 grammes de protéines) par rapport à la C_{\max} et à l'ASC_{inf} après un jeûne d'une nuit.

Distribution

L'avapritinib est lié à 98,8 % aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* et cette liaison ne dépend pas de la concentration. Le rapport sang/plasma est de 0,95. Le volume central apparent de distribution de l'avapritinib (V_c/F) estimé dans la population est de 971 litres à une masse corporelle maigre médiane de 54 kg. La variabilité inter-individuelle du V_c/F est de 50,1 %.

Biotransformation

Des études *in vitro* ont démontré que le métabolisme oxydatif de l'avapritinib est principalement médié par le CYP3A4, le CYP3A5 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C9. Les contributions relatives du CYP2C9 et du CYP3A au métabolisme *in vitro* de l'avapritinib étaient de 15,1 % et de 84,9 %, respectivement. La formation du glucuronide M690 est principalement catalysée par UGT1A3.

Après l'administration d'une dose unique d'environ 310 mg (~100 µCi) de [¹⁴C]avapritinib à des sujets sains, l'oxydation, la glucuronidation, la désamination oxydative et la N-désalkylation étaient les principales voies métaboliques. L'avapritinib sous forme inchangée (49 %) et ses métabolites, M690 (hydroxy glucuronide ; 35 %) et M499 (désamination oxydative ; 14 %) étaient les principaux composants radioactifs en circulation. Après administration orale de 300 mg d'avapritinib une fois par jour à des patients, l'ASC à l'état d'équilibre des énantiomères constitutifs de M499, BLU111207 et BLU111208 est d'environ 35 % et 42 % de l'ASC de l'avapritinib. À une dose de 25 mg une fois par jour, le rapport métabolite/composé d'origine était de 10,3 % pour BLU111207 et de 17,5 % pour BLU111208. Par rapport à l'avapritinib ($CI_{50} = 4$ nM), les énantiomères BLU111207 ($CI_{50} = 41,8$ nM)

et BLU111208 ($CI_{50} = 12,4 \text{ nM}$) sont respectivement 10,5 et 3,1 fois moins puissants contre KIT D816V *in vitro*.

Des études *in vitro* ont démontré que l'avapritinib est un inhibiteur direct du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP3A4 temps-dépendant, à des concentrations cliniquement pertinentes (voir rubrique 4.5). *In vitro*, l'avapritinib n'a pas inhibé le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes.

In vitro, à des concentrations cliniquement pertinentes, l'avapritinib a induit le CYP3A (voir rubrique 4.5). *In vitro*, l'avapritinib n'a pas induit le CYP1A2 ou le CYP2B6 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Élimination

Après l'administration de doses uniques d'AYVAKYT chez des patients atteints de GIST, d'AdvSM et d'ISM, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'avapritinib était respectivement de 32 à 57 heures, de 20 à 39 heures et de 38 à 45 heures.

La clairance apparente moyenne (CL/F) de l'avapritinib estimée dans la population est de 16,9 l/h. Chez les patients atteints d'AdvSM, la CL/F dépendante du temps au jour 9 a été réduite à 39,4 % de celle des patients atteints de GIST ou d'ISM. La variabilité inter-individuelle de la CL/F est de 44,4 %.

Après une dose orale unique d'environ 310 mg (~100 μCi) de [^{14}C] avapritinib administrée à des sujets sains, 70 % de la dose radioactive a été récupérée dans les fèces et 18 % a été excrétée dans les urines. L'avapritinib sous forme inchangée représentait 11 % et 0,23 % de la dose radioactive administrée excrétée dans les fèces et l'urine, respectivement.

Effets de l'avapritinib sur les protéines de transport

In vitro, l'avapritinib n'est pas un substrat de la P-gp, de la BCRP, d'OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, de MATE1, MATE2-K et de la BSEP à des concentrations cliniquement pertinentes.

L'avapritinib est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP, de MATE1, MATE2-K et de la BSEP *in vitro* (voir rubrique 4.5). *In vitro*, l'avapritinib n'a pas inhibé les OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ou OCT2 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Substances actives réduisant l'acide gastrique

Aucune étude clinique d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée. D'après les analyses de pharmacocinétique de population et les analyses non compartimentales, l'effet des agents réducteurs d'acide gastrique sur la biodisponibilité de l'avapritinib n'est pas cliniquement pertinent.

Populations particulières

Les analyses de pharmacocinétique de population indiquent que l'âge (18 à 90 ans), le poids corporel (40 à 156 kg), le sexe et la concentration d'albumine n'ont aucun effet sur l'exposition à l'avapritinib. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sur la biodisponibilité (F) et le poids corporel maigre sur le volume central apparent de distribution (Vc/F) ont été identifiés comme des covariables statistiquement significatives ayant un impact sur l'exposition à l'avapritinib. Le poids corporel maigre (30 kg à 80 kg) a montré un impact modeste sur la C_{max} à l'état d'équilibre (+/- 5 %), tandis que l'utilisation concomitante d'IPP a entraîné une réduction d'environ 19 % de l'ASC et de la C_{max} . Ces effets mineurs sur l'exposition ne sont pas cliniquement significatifs compte tenu de la variabilité PK (CV > 40 %) et ne devraient pas avoir d'impact sur l'efficacité ou la sécurité. Aucun effet significatif de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de l'avapritinib n'a été observé, bien que le faible nombre de patients noirs (N = 27) et asiatiques (N = 26) limite les conclusions qui peuvent être émises d'après l'origine ethnique.

Insuffisance hépatique

Comme l'élimination hépatique est une voie d'excrétion majeure de l'avapritinib, l'insuffisance hépatique peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'avapritinib. D'après une analyse de pharmacocinétique de population, les expositions de l'avapritinib étaient similaires chez 72 sujets présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale dans la limite supérieure de la normale [LSN] et ASAT > LSN ou bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la LSN et toute valeur d'ASAT), 13 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN et toute valeur d'ASAT) et 402 sujets présentant une fonction hépatique normale (bilirubine totale et ASAT dans la limite de la LSN). Dans une étude clinique visant à évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique de l'avapritinib après administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg d'avapritinib, l'ASC moyenne du médicament libre était plus élevée de 61 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) par rapport à la valeur chez des volontaires sains appariés ayant une fonction hépatique normale. Une dose initiale plus faible est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Selon une analyse de pharmacocinétique de population, les expositions de l'avapritinib étaient similaires chez 136 sujets atteints d'insuffisance rénale légère (CLcr 60-89 mL/min), 52 sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (CLcr 30-59 mL/min) et 298 sujets ayant une fonction rénale normale (CLcr ≥ 90 mL/min), ce qui suggère qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. La pharmacocinétique de l'avapritinib chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CLcr 15-29 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale (CLcr < 15 mL/min) n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Études de toxicologie en administration répétée

Chez le chien, des cas d'hémorragie du cerveau et de la moelle épinière sont survenus à des doses supérieures ou égales à 15 mg/kg/jour (environ 9,0, 1,8 et 0,8 fois l'exposition chez l'Homme basée sur l'ASC aux doses quotidiennes de 25 mg, 200 mg et 300 mg, respectivement) et des cas d'œdème du plexus choroïde dans le cerveau sont survenus à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/kg/jour (environ 4,7, 1,0 et 0,4 fois l'exposition chez l'Homme basée sur l'ASC aux doses cliniques quotidiennes de 25 mg, 200 mg et 300 mg, respectivement). Les rats ont manifesté des convulsions, qui étaient potentiellement secondaires à l'inhibition de Nav 1.2 à des expositions systémiques ≥ 96, 12 et ≥ 8 fois plus élevées que l'exposition chez les patients aux doses cliniques quotidiennes de 25 mg, 200 mg et 300 mg.

Dans une étude de toxicologie en administration répétée de 6 mois chez le rat, une dégénérescence hémorragique et kystique des corps jaunes ovariens et une mucification vaginale ont été observées à des doses supérieures ou égales à 3 mg/kg/jour, équivalant à des marges d'exposition de 15, 3 et 1,3 fois l'exposition chez l'Homme basée sur l'ASC aux doses de 25 mg, 200 mg et 300 mg, respectivement. Dans une étude de toxicologie en administration répétée de 9 mois chez le chien, des cas d'hypospermatogénèse (3/4 des mâles) ont été observés à la dose testée la plus élevée, à savoir 5 mg/kg/jour (5,7, 1,2 et < 1 fois l'exposition chez l'Homme [ASC] aux doses de 25 mg, 200 mg et 300 mg, respectivement).

Génotoxicité/Cancérogénèse

L'avapritinib n'était pas mutagène *in vitro* dans l'essai de mutation réverse sur bactéries (test d'Ames). Il était positif dans le test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cultures de lymphocytes du sang périphérique humain, mais négatif dans le test des micronoyaux sur moelle osseuse chez le rat et dans le test des comètes dans le foie permettant de détecter des lésions chromosomiques chez le rat, et donc dans l'ensemble non génotoxique. Le potentiel cancérogène de l'avapritinib a été évalué dans une étude de 6 mois sur des souris transgéniques, qui a mis en évidence des incidences supérieures de cellularité plus faible de la corticale du thymus à des doses de 10 et

20 mg/kg/jour. Une étude de cancérogénicité à long terme sur l'avapritinib est en cours.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Une étude dédiée combinée sur la fertilité mâle et femelle et sur le développement embryonnaire précoce a été menée chez le rat à des doses orales d'avapritinib de 3, 10 et 30 mg/kg/jour pour les mâles, et de 3, 10 et 20 mg/kg/jour pour les femelles. Aucun effet direct sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été constaté aux doses les plus élevées évaluées dans cette étude (100,8 et 62,6 fois l'exposition chez l'Homme [ASC] à la dose de 25 mg, 20,3 et 9,5 fois l'exposition chez l'Homme [ASC] à la dose de 200 mg et 8,7 et 4,1 fois l'exposition chez l'Homme [ASC] à la dose de 300 mg).

L'avapritinib cloisonné dans les liquides séminaux atteignait jusqu'à 0,1 fois la concentration trouvée dans le plasma humain à la dose de 25 mg. On a observé une augmentation de pertes pré-implantatoires et des résorptions précoces à des marges d'exposition de 15, 3 et 1,3 fois l'exposition chez l'Homme (ASC) aux doses cliniques de 25 mg, 200 mg et 300 mg, respectivement. Une réduction de la production de spermatozoïdes et du poids relatif des testicules a été observée chez les rats mâles recevant de l'avapritinib à des doses équivalant à des expositions 7 et 30 fois, 1 et 5 fois et 0,6 et 3 fois plus élevées que l'exposition chez l'Homme aux doses de 25 mg, 200 mg et 300 mg, respectivement.

Dans une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal chez le rat, l'avapritinib a montré des effets embryotoxiques et tératogènes (diminution du poids et de la viabilité du fœtus, et augmentation des malformations viscérales et squelettiques). L'administration orale de l'avapritinib durant la période d'organogenèse s'est avérée tératogène et embryotoxique chez le rat à des expositions environ 31,4, 6,3 et 2,7 fois plus élevées que l'exposition chez l'Homme (ASC) aux doses de 25 mg, 200 mg et 300 mg, respectivement.

Étude de phototoxicité

Une étude de phototoxicité *in vitro* sur des fibroblastes de souris 3T3 ainsi qu'une étude de phototoxicité sur des rats pigmentés ont démontré que l'avapritinib a un léger potentiel de phototoxicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Copovidone
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Talc
Macrogol 3350
Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression (uniquement pour les comprimés pelliculés de 100 mg, 200 mg et 300 mg)

Gomme-laque 45 % (20 % estérifiée) dans de l'éthanol
Bleu brillant FCF (E133)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer noir (E 172)
Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon de sécurité enfant (polypropylène), muni d'un opercule en aluminium à scellage par induction (film de scellage par induction à la chaleur recouvert de cellulose) et contenant une capsule déshydratante.

Chaque boîte contient un flacon de 30 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

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

AYVAKYT 25 mg comprimés pelliculés
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg comprimés pelliculés
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg comprimés pelliculés
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg comprimés pelliculés
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg comprimés pelliculés
EU/1/20/1473/003

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

Date de première autorisation : 24 septembre 2020

Date du dernier renouvellement : 24 juillet 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) n° 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

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

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

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

Description	Date
Afin de confirmer davantage la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'avapritinib dans le traitement des patients adultes atteints de GIST non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V de PDGFRA, le Titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats d'une étude observationnelle évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité chez des patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques portant la mutation D842V de PDGFRA.	1 ^{er} trimestre 2027

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTES 25 MG COMPRIMÉS PELLICULÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AYVAKYT 25 mg comprimés pelliculés
avapritinib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'avapritinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Ne pas avaler la capsule déshydratante présente dans le flacon.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/20/1473/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

AYVAKYT 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE FLACON – 25 MG COMPRIMÉS PELLICULÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AYVAKYT 25 mg comprimés pelliculés
avapritinib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'avapritinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale
Ne pas avaler la capsule déshydratante présente dans le flacon.

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/20/1473/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTITÉ UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTES 50 MG COMPRIMÉS PELLICULÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AYVAKYT 50 mg comprimés pelliculés
avapritinib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'avapritinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Ne pas avaler la capsule déshydratante présente dans le flacon.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/20/1473/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

AYVAKYT 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE FLACON – 50 MG COMPRIMÉS PELLICULÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AYVAKYT 50 mg comprimés pelliculés
avapritinib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'avapritinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale
Ne pas avaler la capsule déshydratante présente dans le flacon.

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/20/1473/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTITÉ UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTES 100 MG COMPRIMÉS PELLICULÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AYVAKYT 100 mg comprimés pelliculés
avapritinib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'avapritinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Ne pas avaler la capsule déshydratante présente dans le flacon.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/20/1473/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

AYVAKYT 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE FLACON – 100 MG COMPRIMÉS PELLICULÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AYVAKYT 100 mg comprimés pelliculés
avapritinib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'avapritinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale
Ne pas avaler la capsule déshydratante présente dans le flacon.

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/20/1473/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTITÉ UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTES 200 MG COMPRIMÉS PELLICULÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AYVAKYT 200 mg comprimés pelliculés
avapritinib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'avapritinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Ne pas avaler la capsule déshydratante présente dans le flacon.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/20/1473/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

AYVAKYT 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE FLACON – 200 MG COMPRIMÉS PELLICULÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AYVAKYT 200 mg comprimés pelliculés
avapritinib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'avapritinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale
Ne pas avaler la capsule déshydratante présente dans le flacon.

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/20/1473/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTITÉ UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTES 300 MG COMPRIMÉS PELLICULÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AYVAKYT 300 mg comprimés pelliculés
avapritinib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'avapritinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Ne pas avaler la capsule déshydratante présente dans le flacon.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/20/1473/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

AYVAKYT 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE FLACON – 300 MG COMPRIMÉS PELLICULÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AYVAKYT 300 mg comprimés pelliculés
avapritinib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'avapritinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale
Ne pas avaler la capsule déshydratante présente dans le flacon.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/20/1473/003

13. NUMÉRO DU LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTITÉ UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

AYVAKYT 25 mg comprimés pelliculés avapritinib

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

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce qu'AYVAKYT et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'AYVAKYT

AYVAKYT est un médicament contenant la substance active avapritinib.

Dans quels cas AYVAKYT est-il utilisé

AYVAKYT est utilisé chez les adultes pour traiter la mastocytose systémique agressive (ASM pour « aggressive systemic mastocytosis »), la mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN pour « systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm ») ou la leucémie à mastocytes (MCL pour « mast cell leukaemia »), après au moins un traitement systémique. Il s'agit de troubles dans lesquels l'organisme produit trop de mastocytes, un type de globule blanc. Les symptômes sont provoqués lorsqu'une trop grande quantité de mastocytes pénètre dans divers organes de votre corps, par exemple le foie, la moelle osseuse ou la rate. Ces mastocytes peuvent également libérer des substances, telles que l'histamine, qui entraînent divers symptômes généraux que vous pouvez présenter ainsi que des dommages dans les organes impliqués. L'ASM, la SM-AHN et la MCL sont collectivement désignées mastocytose systémique avancée (AdvSM pour « advanced systemic mastocytosis »).

AYVAKYT est également utilisé chez les adultes pour traiter la mastocytose systémique indolente (ISM) accompagnée de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique. L'ISM est une affection caractérisée par la présence de nombreux mastocytes anormaux dans le corps. Les mastocytes sont les globules blancs du sang responsables des réactions allergiques. Ces cellules peuvent être retrouvées dans tous les tissus du corps, mais principalement dans la peau, les intestins et la moelle osseuse. Les mastocytes anormaux peuvent provoquer des symptômes tels que réactions allergiques sévères, diarrhée, éruption cutanée et difficultés de réflexion.

Quel est le mode d'action d'AYVAKYT

AYVAKYT inhibe l'activité d'un groupe de protéines dans l'organisme appelé kinases. Les mastocytes des patients atteints d'AdvSM ou d'ISM présentent généralement des modifications (mutations) dans les gènes impliqués dans la fabrication de kinases spécifiques associées à la croissance et à la propagation de ces cellules

Si vous avez des questions sur le mode d'action d'AYVAKYT ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, veuillez-vous adresser à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AYVAKYT

Ne prenez jamais AYVAKYT :

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre AYVAKYT :

- **si vous avez présenté un anévrisme vasculaire** (dilatation et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou **un saignement dans le cerveau** au cours de l'année précédente.
- **si votre numération plaquettaire est basse.**
- **si vous prenez un médicament qui fluidifie le sang pour prévenir la formation de caillots sanguins tel que la warfarine ou la phénprocoumone.**

Soyez particulièrement prudent(e) avec ce médicament :

- Vous pourriez développer des symptômes tels que **des maux de tête sévères, des problèmes de vision, une somnolence sévère ou une faiblesse sévère sur un côté de votre corps (signes de saignement dans votre cerveau)**. Si ces symptômes apparaissent, contactez immédiatement votre médecin et arrêtez temporairement le traitement. Pour les patients atteints d'AdvSM, le médecin évaluera votre numération plaquettaire avant le début de votre traitement et la surveillera si nécessaire pendant votre traitement par l'avapritinib.
- Ce médicament peut favoriser un **risque plus élevé de saignement** chez les patients atteints d'AdvSM. L'avapritinib peut provoquer des saignements dans le système digestif comme l'estomac, le rectum ou l'intestin. Informez votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes de saignement. Votre médecin pourra décider de faire réaliser des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre de l'avapritinib. Consultez immédiatement un médecin si l'un des symptômes suivants apparaît : présence de sang dans les selles, selles noires, douleurs abdominales, toux avec crachat de sang ou vomissements de sang.
- Vous pourriez présenter des **pertes de mémoire, des modifications de votre mémoire ou une confusion (signes d'un effet cognitif)**. L'avapritinib peut parfois modifier votre façon de penser et votre capacité à mémoriser des informations. Contactez votre médecin si vous ou l'un des membres de votre entourage constatez la présence de ces symptômes ou des modifications de votre comportement tel qu'une étourderie inhabituelle ou une confusion.
- Pendant le traitement par ce médicament, informez immédiatement votre médecin **si vous prenez du poids très rapidement, si vous présentez un gonflement du visage ou des membres, si vous avez des difficultés à respirer ou si vous êtes essoufflé(e)**. Ce médicament peut provoquer une rétention d'eau dans votre corps (une rétention d'eau importante peut survenir chez les patients atteints d'AdvSM).
- L'avapritinib peut provoquer des **anomalies du rythme cardiaque**. Votre médecin peut effectuer des examens pour évaluer ces problèmes pendant votre traitement par l'avapritinib. Informez votre médecin si vous avez des étourdissements, si vous vous évanouissez ou si vos battements cardiaques sont anormaux pendant que vous prenez ce médicament.
- Vous pourriez présenter des **problèmes digestifs sévères (diarrhée, nausées et vomissements)** si vous êtes atteint(e) d'AdvSM. Consultez immédiatement un médecin si vous constatez ces symptômes.

- Vous pourriez devenir **plus sensible au soleil** pendant que vous prenez ce médicament. Il est important de couvrir les zones de peau exposées au soleil et d'utiliser un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) élevé.

Au cours de votre traitement par l'avapritinib, votre médecin vous prescrira régulièrement des analyses de sang et vous pèsera régulièrement si vous êtes atteint(e) d'AdvSM.

Pour plus d'informations, voir la rubrique 4.

Enfants et adolescents

AYVAKYT n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants ou aux adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et AYVAKYT

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. AYVAKYT peut modifier le mode d'action d'autres médicaments et certains médicaments peuvent modifier le mode d'action d'AYVAKYT.

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

Les médicaments suivants peuvent accroître les effets de l'avapritinib et peuvent augmenter ses effets indésirables :

- Bocéprévir : médicament utilisé dans le traitement de l'hépatite C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir : médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH/le SIDA
- Clarithromycine, érythromycine, télithromycine : médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes
- Itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole : médicaments utilisés pour traiter les infections graves par des champignons (fongiques)
- Conivaptan – utilisé pour traiter un faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie)

Les médicaments suivants peuvent réduire les effets de l'avapritinib :

- Rifampicine – utilisée pour traiter la tuberculose (TB) et certaines autres infections bactériennes
- Carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, phénobarbital – utilisés pour traiter l'épilepsie
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) – un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression
- Bosentan – utilisé pour traiter la tension artérielle élevée
- Éfavirenz et étravirine – utilisés pour traiter les infections par le VIH/le SIDA
- Modafinil – utilisé pour traiter les troubles du sommeil
- Dabrafénib – utilisé pour traiter certains cancers
- Nafcilline – utilisée pour traiter certaines infections bactériennes
- Dexaméthasone – utilisée pour réduire l'inflammation

Ce médicament peut affecter l'efficacité des médicaments suivants ou en augmenter les effets indésirables :

- Alfentanil – utilisé dans la prise en charge de la douleur pendant des interventions et des procédures médicales
- Atazanavir – utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH/le SIDA.
- Midazolam – utilisé pour l'anesthésie, la sédation ou pour diminuer l'anxiété
- Simvastatine – utilisée pour traiter un taux élevé de cholestérol
- Sirolimus, tacrolimus – utilisés pour prévenir les rejets de greffe d'organe

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

AYVAKYT avec des aliments et des boissons

Vous ne devez pas boire de jus de pamplemousse ni manger de pamplemousse pendant votre traitement par AYVAKYT.

Grossesse, allaitement et fertilité

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

Grossesse

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant la grossesse sauf si cela est clairement nécessaire. Évitez une grossesse pendant le traitement par ce médicament, car il pourrait être nocif pour l'enfant à naître. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels de la prise d'AYVAKYT pendant la grossesse.

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 semaines après la fin du traitement. Les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 2 semaines après la fin du traitement. Discutez avec votre médecin des méthodes efficaces de contraception qui pourraient vous convenir.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ne sait pas si AYVAKYT est excrété dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter au cours du traitement avec ce médicament et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

Fertilité

AYVAKYT peut causer des problèmes de fertilité chez les hommes et les femmes. Si cet effet vous préoccupe, parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

AYVAKYT peut provoquer des symptômes qui affectent votre capacité de concentration et de réaction (voir rubrique 4). Par conséquent, AYVAKYT peut avoir une influence sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Soyez prudent(e) lorsque vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines si vous présentez ces effets indésirables.

AYVAKYT contient du sodium

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

3. Comment prendre AYVAKYT

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

Quel dosage d'AYVAKYT utiliser

La dose recommandée d'AYVAKYT dépend de votre maladie, voir ci-dessous.

AYVAKYT est disponible en comprimés de différents dosages. Les dosages sont de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg et 300 mg. Votre médecin vous conseillera sur le dosage et le nombre de comprimés à prendre.

Traitement de l'AdvSM

La dose recommandée est de 200 mg par voie orale, une fois par jour.

Traitement de l'ISM

La dose recommandée est de 25 mg par voie orale, une fois par jour.

Si vous présentez des troubles hépatiques, votre médecin pourra prescrire une dose initiale plus faible d'AYVAKYT.

Si vous présentez des effets indésirables, votre médecin pourra modifier votre dose, arrêter temporairement ou définitivement le traitement. Ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas AYVAKYT, sauf si votre médecin vous le demande.

Avalez le(s) comprimé(s) d'AYVAKYT en entier avec un verre d'eau, à jeun. Ne mangez pas pendant au moins 2 heures avant et au moins 1 heure après la prise d'AYVAKYT.

Si vous vomissez après la prise d'AYVAKYT, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez votre dose suivante à l'heure prévue.

Si vous avez pris plus d'AYVAKYT que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre AYVAKYT

Si vous oubliez une prise d'AYVAKYT, prenez-la dès que vous vous en apercevez, sauf si la prochaine dose prévue doit être prise dans les 8 heures. Prenez votre dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double dans les 8 heures pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Effets indésirables les plus graves chez les patients atteints d'AdvSM

Certains effets indésirables peuvent être graves. Informez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants (voir également la rubrique 2) :

- maux de tête sévères, problèmes de vision, somnolence sévère, faiblesse sévère sur un côté de votre corps (signes de saignement dans votre cerveau)
- perte de mémoire, modification de la mémoire, ou confusion (signes d'un effet cognitif)

Les autres effets indésirables chez les patients atteints d'AdvSM peuvent inclure :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- altération du goût
- perte de mémoire, modification de la mémoire ou confusion (effets cognitifs)
- diarrhée
- nausées, haut-le-cœur et vomissements
- changement de couleur des cheveux
- gonflement (par exemple, des pieds, des chevilles, du visage, des yeux, des articulations)
- fatigue
- analyses de sang montrant un faible nombre de plaquettes, souvent associé à des hématomes ou des saignements faciles
- analyses de sang montrant une baisse du nombre de globules rouges (anémie) et de globules blancs

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- maux de tête

- étourdissements
- diminution de sensation, engourdissement, picotements ou augmentation de la sensibilité à la douleur dans les bras et les jambes
- saignement dans le cerveau
- production accrue de larmes
- saignement de nez
- essoufflement
- brûlures d'estomac
- augmentation du liquide dans l'abdomen
- sécheresse affectant les yeux, les lèvres, la bouche et la peau
- constipation, flatulences (gaz)
- douleur abdominale (mal de ventre)
- saignement gastro-intestinal
- éruption cutanée
- chute des cheveux
- douleur
- prise de poids
- modifications de l'activité électrique du cœur
- hématomes
- analyses de sang montrant un stress accru sur le foie et des taux élevés de bilirubine, une substance produite par le foie

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- liquide autour du cœur
- rougeur ou démangeaison de la peau
- analyses de sang montrant une diminution de la fonction rénale

Les effets indésirables chez les patients atteints d'ISM peuvent inclure :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- gonflement des bras et des jambes

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- difficultés à s'endormir (insomnie)
- rougeur du visage et du cou
- rougeur ou démangeaison de la peau
- gonflement du visage
- analyses de sang montrant un effet sur les os (élévation de la phosphatase alcaline dans le sang)

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver AYVAKYT

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le flacon est endommagé ou s'il présente des signes de détérioration.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient AYWAKYT

- La substance active est l'avapritinib. Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'avapritinib.
- Les autres composants sont :
 - Le noyau du comprimé contient : cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium (voir rubrique 2 « AYWAKYT contient du sodium »).
 - Le pelliculage contient : talc, macrogol 3350, alcool polyvinylique et dioxyde de titane (E171).

Comment se présente AYWAKYT et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'AYVAKYT 25 mg sont des comprimés ronds, blancs, de 5 mm de diamètre, avec le texte gravé « BLU » sur un côté et « 25 » sur l'autre.

AYVAKYT est fourni dans un flacon contenant 30 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient un flacon.

Laissez la capsule déshydratante dans le flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ελλάδα, Κύπρος
Swixx Biopharma S.M.S.A.
Τηλ: +30 214 444 9670

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Autres sources d'informations

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

Notice : Information du patient

AYVAKYT 50 mg comprimés pelliculés avapritinib

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

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce qu'AYVAKYT et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'AYVAKYT

AYVAKYT est un médicament contenant la substance active avapritinib.

Dans quels cas AYVAKYT est-il utilisé

- AYVAKYT est utilisé chez les adultes pour traiter la mastocytose systémique agressive (ASM pour « aggressive systemic mastocytosis »), la mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN pour « systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm ») ou la leucémie à mastocytes (MCL pour « mast cell leukaemia »), après au moins un traitement systémique. Il s'agit de troubles dans lesquels l'organisme produit trop de mastocytes, un type de globule blanc. Les symptômes sont provoqués lorsqu'une trop grande quantité de mastocytes pénètre dans divers organes de votre corps, par exemple le foie, la moelle osseuse ou la rate. Ces mastocytes peuvent également libérer des substances, telles que l'histamine, qui entraînent divers symptômes généraux que vous pouvez présenter ainsi que des dommages dans les organes impliqués.
- L'ASM, la SM-AHN et la MCL sont collectivement désignées mastocytose systémique avancée (AdvSM pour « advanced systemic mastocytosis »).

Quel est le mode d'action d'AYVAKYT

AYVAKYT inhibe l'activité d'un groupe de protéines dans l'organisme appelé kinases. Les mastocytes des patients atteints d'AdvSM présentent généralement des modifications (mutations) dans les gènes impliqués dans la fabrication de kinases spécifiques associées à la croissance et à la propagation de ces cellules.

Si vous avez des questions sur le mode d'action d'AYVAKYT ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, veuillez-vous adresser à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AYVAKYT

Ne prenez jamais AYVAKYT :

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

Avertissements et précautions

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

- **si vous avez présenté un anévrisme vasculaire** (dilatation et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou **un saignement dans le cerveau** au cours de l'année précédente.
- **si votre numération plaquettaire est basse.**
- **si vous prenez un médicament qui fluidifie le sang pour prévenir la formation de caillots sanguins tel que la warfarine ou la phénprocoumone.**

Soyez particulièrement prudent(e) avec ce médicament :

- Vous pourriez développer des symptômes tels que **des maux de tête sévères, des problèmes de vision, une somnolence sévère ou une faiblesse sévère sur un côté de votre corps (signes de saignement dans votre cerveau)**. Si ces symptômes apparaissent, contactez immédiatement votre médecin et arrêtez temporairement le traitement. Pour les patients atteints d'AdvSM, le médecin évaluera votre numération plaquettaire avant le début de votre traitement et la surveillera si nécessaire pendant votre traitement par l'avapritinib.
- Ce médicament peut favoriser un **risque plus élevé de saignement**. L'avapritinib peut provoquer des saignements dans le système digestif comme l'estomac, le rectum ou l'intestin. Informez votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes de saignement. Votre médecin pourra décider de faire réaliser des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre de l'avapritinib. Consultez immédiatement un médecin si l'un des symptômes suivants apparaît : présence de sang dans les selles, selles noires, douleurs abdominales, toux avec crachat de sang ou vomissements de sang.
- Vous pourriez présenter des **pertes de mémoire, des modifications de votre mémoire ou une confusion (signes d'un effet cognitif)**. L'avapritinib peut parfois modifier votre façon de penser et votre capacité à mémoriser des informations. Contactez votre médecin si vous ou l'un des membres de votre entourage constatez la présence de ces symptômes ou des modifications de votre comportement tel qu'une étourderie inhabituelle ou une confusion.
- Pendant le traitement par ce médicament, informez immédiatement votre médecin **si vous prenez du poids très rapidement, si vous présentez un gonflement du visage ou des membres, si vous avez des difficultés à respirer ou si vous êtes essoufflé(e)**. Ce médicament peut provoquer une rétention d'eau dans votre corps (rétention d'eau importante).
- L'avapritinib peut provoquer des **anomalies du rythme cardiaque**. Votre médecin peut effectuer des examens pour évaluer ces problèmes pendant votre traitement par l'avapritinib. Informez votre médecin si vous avez des étourdissements, si vous vous évanouissez ou si vos battements cardiaques sont anormaux pendant que vous prenez ce médicament.
- Vous pourriez présenter des **problèmes digestifs sévères (diarrhée, nausées et vomissements)**. Consultez immédiatement un médecin si vous constatez ces symptômes.
- Vous pourriez devenir **plus sensible au soleil** pendant que vous prenez ce médicament. Il est important de couvrir les zones de peau exposées au soleil et d'utiliser un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) élevé.

Au cours de votre traitement par l'avapritinib, votre médecin vous prescrira régulièrement des analyses de sang. Votre poids sera surveillé régulièrement.

Pour plus d'informations, voir la rubrique 4.

Enfants et adolescents

AYVAKYT n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants ou aux adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et AYVAKYT

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. AYVAKYT peut modifier le mode d'action d'autres médicaments et certains médicaments peuvent modifier le mode d'action d'AYVAKYT.

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

Les médicaments suivants peuvent accroître les effets de l'avapritinib et peuvent augmenter ses effets indésirables :

- Bocéprévir : médicament utilisé dans le traitement de l'hépatite C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir : médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH/le SIDA
- Clarithromycine, érythromycine, télithromycine : médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes
- Itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole : médicaments utilisés pour traiter les infections graves par des champignons (fongiques)
- Conivaptan – utilisé pour traiter un faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie)

Les médicaments suivants peuvent réduire les effets de l'avapritinib :

- Rifampicine – utilisée pour traiter la tuberculose (TB) et certaines autres infections bactériennes
- Carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, phénobarbital – utilisés pour traiter l'épilepsie
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) – un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression
- Bosentan – utilisé pour traiter la tension artérielle élevée
- Éfavirenz et étravirine – utilisés pour traiter les infections par le VIH/le SIDA
- Modafinil – utilisé pour traiter les troubles du sommeil
- Dabrafénib – utilisé pour traiter certains cancers
- Nafcilline – utilisée pour traiter certaines infections bactériennes
- Dexaméthasone – utilisée pour réduire l'inflammation

Ce médicament peut affecter l'efficacité des médicaments suivants ou en augmenter les effets indésirables :

- Alfentanil – utilisé dans la prise en charge de la douleur pendant des interventions et des procédures médicales
- Atazanavir – utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH/le SIDA.
- Midazolam – utilisé pour l'anesthésie, la sédation ou pour diminuer l'anxiété
- Simvastatine – utilisée pour traiter un taux élevé de cholestérol
- Sirolimus, tacrolimus – utilisés pour prévenir les rejets de greffe d'organe

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

AYVAKYT avec des aliments et des boissons

Vous ne devez pas boire de jus de pamplemousse ni manger de pamplemousse pendant votre traitement par AYVAKYT.

Grossesse, allaitement et fertilité

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

Grossesse

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant la grossesse sauf si cela est clairement nécessaire. Évitez une grossesse pendant le traitement par ce médicament, car il pourrait être nocif pour l'enfant à naître. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels de la prise d'AYVAKYT pendant la grossesse.

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 semaines après la fin du traitement. Les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 2 semaines après la fin du traitement. Discutez avec votre médecin des méthodes efficaces de contraception qui pourraient vous convenir.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ne sait pas si AYVAKYT est excrété dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter au cours du traitement avec ce médicament et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

Fertilité

AYVAKYT peut causer des problèmes de fertilité chez les hommes et les femmes. Si cet effet vous préoccupe, parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

AYVAKYT peut provoquer des symptômes qui affectent votre capacité de concentration et de réaction (voir rubrique 4). Par conséquent, AYVAKYT peut avoir une influence sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Soyez prudent(e) lorsque vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines si vous présentez ces effets indésirables.

AYVAKYT contient du sodium

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

3. Comment prendre AYVAKYT

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

Quel dosage d'AYVAKYT utiliser

La dose recommandée d'AYVAKYT dépend de votre maladie, voir ci-dessous.

AYVAKYT est disponible en comprimés de différents dosages. Les dosages sont de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg et 300 mg. Votre médecin vous conseillera sur le dosage et le nombre de comprimés à prendre.

Traitement de l'AdvSM

La dose recommandée est de 200 mg par voie orale, une fois par jour.

Si vous présentez des troubles hépatiques, votre médecin pourra prescrire une dose initiale plus faible d'AYVAKYT.

Si vous présentez des effets indésirables, votre médecin pourra modifier votre dose, arrêter temporairement ou définitivement le traitement. Ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas AYVAKYT, sauf si votre médecin vous le demande.

Avalez le(s) comprimé(s) d'AYVAKYT en entier avec un verre d'eau, à jeun. Ne mangez pas pendant au moins 2 heures avant et au moins 1 heure après la prise d'AYVAKYT.

Si vous vomissez après la prise d'AYVAKYT, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez votre dose suivante à l'heure prévue.

Si vous avez pris plus d'AYVAKYT que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre AYVAKYT

Si vous oubliez une prise d'AYVAKYT, prenez-la dès que vous vous en apercevez, sauf si la prochaine dose prévue doit être prise dans les 8 heures. Prenez votre dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double dans les 8 heures pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Effets indésirables les plus graves

Certains effets indésirables peuvent être graves. Informez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants (voir également la rubrique 2) :

- maux de tête sévères, problèmes de vision, somnolence sévère, faiblesse sévère sur un côté de votre corps (signes de saignement dans votre cerveau)
- perte de mémoire, modification de la mémoire, ou confusion (signes d'un effet cognitif)

Les autres effets indésirables peuvent inclure :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- altération du goût
- perte de mémoire, modification de la mémoire ou confusion (effets cognitifs)
- diarrhée
- nausées, haut-le-cœur et vomissements
- changement de couleur des cheveux
- gonflement (par exemple, des pieds, des chevilles, du visage, des yeux, des articulations)
- fatigue
- analyses de sang montrant un faible nombre de plaquettes, souvent associé à des hématomes ou des saignements faciles
- analyses de sang montrant une baisse du nombre de globules rouges (anémie) et de globules blancs

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- maux de tête
- étourdissements
- diminution de sensation, engourdissement, picotements ou augmentation de la sensibilité à la douleur dans les bras et les jambes
- saignement dans le cerveau
- production accrue de larmes
- saignement de nez
- essoufflement
- brûlures d'estomac
- augmentation du liquide dans l'abdomen
- sécheresse affectant les yeux, les lèvres, la bouche et la peau
- constipation, flatulences (gaz)

- douleur abdominale (mal de ventre)
- saignement gastro-intestinal
- éruption cutanée
- chute des cheveux
- douleur
- prise de poids
- modifications de l'activité électrique du cœur
- hématomes
- analyses de sang montrant un stress accru sur le foie et des taux élevés de bilirubine, une substance produite par le foie

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- liquide autour du cœur
- rougeur ou démangeaison de la peau
- analyses de sang montrant une diminution de la fonction rénale

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver AYVAKYT

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le flacon est endommagé ou s'il présente des signes de détérioration.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient AYVAKYT

- La substance active est l'avapritinib. Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'avapritinib.
- Les autres composants sont :
 - Le noyau du comprimé contient : cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium (voir rubrique 2 « AYVAKYT contient du sodium »).
 - Le pelliculage contient : talc, macrogol 3350, alcool polyvinylique et dioxyde de titane (E171).

Comment se présente AYVAKYT et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'AYVAKYT 50 mg sont des comprimés ronds, blancs, de 6 mm de diamètre, avec le texte gravé « BLU » sur un côté et « 50 » sur l'autre.

AYVAKYT est fourni dans un flacon contenant 30 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient un flacon.

Laissez la capsule déshydratante dans le flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ελλάδα, Κύπρος
Swixx Biopharma S.M.S.A.
Τηλ: +30 214 444 9670

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Autres sources d'informations

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

Notice : Information du patient

AYVAKYT 100 mg comprimés pelliculés avapritinib

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

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce qu'AYVAKYT et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'AYVAKYT

AYVAKYT est un médicament contenant la substance active avapritinib.

Dans quels cas AYVAKYT est-il utilisé

AYVAKYT est utilisé chez les adultes pour traiter

- un cancer du tube digestif appelé tumeur stromale gastro-intestinale (gastrointestinal stromal tumour, GIST), quand il ne peut pas être traité par voie chirurgicale (non résecable) ou quand il s'est propagé à d'autres parties du corps (métastatique), et qui comporte une mutation spécifique (D842V) dans le gène de la protéine kinase du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA pour « platelet-derived growth factor receptor alpha »)
- la mastocytose systémique agressive (ASM pour « aggressive systemic mastocytosis), la mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN pour « systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm ») ou la leucémie à mastocytes (MCL pour « mast cell leukaemia »), après au moins un traitement systémique. Il s'agit de troubles dans lesquels l'organisme produit trop de mastocytes, un type de globule blanc. Les symptômes sont provoqués lorsqu'une trop grande quantité de mastocytes pénètre dans divers organes de votre corps, par exemple le foie, la moelle osseuse ou la rate. Ces mastocytes peuvent également libérer des substances, telles que l'histamine, qui entraînent divers symptômes généraux que vous pouvez présenter ainsi que des dommages dans les organes impliqués.
L'ASM, la SM-AHN et la MCL sont collectivement désignées mastocytose systémique avancée (AdvSM pour « advanced systemic mastocytosis »).

Quel est le mode d'action d'AYVAKYT

AYVAKYT inhibe l'activité d'un groupe de protéines dans l'organisme appelé kinases. Les mastocytes des patients atteints d'AdvSM ou les cellules qui composent le cancer présentent généralement des modifications (mutations) dans les gènes impliqués dans la fabrication de kinases spécifiques associées à la croissance et à la propagation de ces cellules

Si vous avez des questions sur le mode d'action d'AYVAKYT ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, veuillez-vous adresser à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AYVAKYT

Ne prenez jamais AYVAKYT :

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

Avertissements et précautions

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

- **si vous avez présenté un anévrisme vasculaire** (dilatation et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou **un saignement dans le cerveau** au cours de l'année précédente.
- **si votre numération plaquettaire est basse.**
- **si vous prenez un médicament qui fluidifie le sang pour prévenir la formation de caillots sanguins tel que la warfarine ou la phénprocoumone.**
-

Soyez particulièrement prudent(e) avec ce médicament :

- Vous pourriez développer des symptômes tels que **des maux de tête sévères, des problèmes de vision, une somnolence sévère ou une faiblesse sévère sur un côté de votre corps (signes de saignement dans votre cerveau)**. Si ces symptômes apparaissent, contactez immédiatement votre médecin et arrêtez temporairement le traitement. Pour les patients atteints d'AdvSM, le médecin évaluera votre numération plaquettaire avant le début de votre traitement et la surveillera si nécessaire pendant votre traitement par l'avapritinib.
- Ce médicament peut favoriser un **risque plus élevé de saignement**. L'avapritinib peut provoquer des saignements dans le système digestif comme l'estomac, le rectum ou l'intestin. Chez les patients atteints de GIST, l'avapritinib peut également provoquer des saignements dans le foie, et dans la tumeur. Informez votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes de saignement. Votre médecin pourra décider de faire réaliser des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre de l'avapritinib. Consultez immédiatement un médecin si l'un des symptômes suivants apparaît : présence de sang dans les selles, selles noires, douleurs abdominales, toux avec crachat de sang ou vomissements de sang.
- Vous pourriez présenter des **pertes de mémoire, des modifications de votre mémoire ou une confusion (signes d'un effet cognitif)**. L'avapritinib peut parfois modifier votre façon de penser et votre capacité à mémoriser des informations. Contactez votre médecin si vous ou l'un des membres de votre entourage constatez la présence de ces symptômes ou des modifications de votre comportement tel qu'une étourderie inhabituelle ou une confusion.
- Pendant le traitement par ce médicament, informez immédiatement votre médecin **si vous prenez du poids très rapidement, si vous présentez un gonflement du visage ou des membres, si vous avez des difficultés à respirer ou si vous êtes essoufflé(e)**. Ce médicament peut provoquer une rétention d'eau dans votre corps (rétention d'eau importante).
- L'avapritinib peut provoquer des **anomalies du rythme cardiaque**. Votre médecin peut effectuer des examens pour évaluer ces problèmes pendant votre traitement par l'avapritinib. Informez votre médecin si vous avez des étourdissements, si vous vous évanouissez ou si vos battements cardiaques sont anormaux pendant que vous prenez ce médicament.
- Vous pourriez présenter des **problèmes digestifs sévères (diarrhée, nausées et vomissements)**. Consultez immédiatement un médecin si vous constatez ces symptômes.

- Vous pourriez devenir **plus sensible au soleil** pendant que vous prenez ce médicament. Il est important de couvrir les zones de peau exposées au soleil et d'utiliser un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) élevé.

Au cours de votre traitement par l'avapritinib, votre médecin vous prescrira régulièrement des analyses de sang. Votre poids sera surveillé régulièrement.

Pour plus d'informations, voir la rubrique 4.

Enfants et adolescents

AYVAKYT n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants ou aux adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et AYVAKYT

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. AYVAKYT peut modifier le mode d'action d'autres médicaments et certains médicaments peuvent modifier le mode d'action d'AYVAKYT.

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

Les médicaments suivants peuvent accroître les effets de l'avapritinib et peuvent augmenter ses effets indésirables :

- Bocéprévir : médicament utilisé dans le traitement de l'hépatite C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir : médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH/le SIDA
- Clarithromycine, érythromycine, télithromycine : médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes
- Itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole : médicaments utilisés pour traiter les infections graves par des champignons (fongiques)
- Conivaptan – utilisé pour traiter un faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie)

Les médicaments suivants peuvent réduire les effets de l'avapritinib :

- Rifampicine – utilisée pour traiter la tuberculose (TB) et certaines autres infections bactériennes
- Carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, phénobarbital – utilisés pour traiter l'épilepsie
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) – un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression
- Bosentan – utilisé pour traiter la tension artérielle élevée
- Éfavirenz et étravirine – utilisés pour traiter les infections par le VIH/le SIDA
- Modafinil – utilisé pour traiter les troubles du sommeil
- Dabrafénib – utilisé pour traiter certains cancers
- Nafcilline – utilisée pour traiter certaines infections bactériennes
- Dexaméthasone – utilisée pour réduire l'inflammation

Ce médicament peut affecter l'efficacité des médicaments suivants ou en augmenter les effets indésirables :

- Alfentanil – utilisé dans la prise en charge la douleur pendant des interventions et des procédures médicales
- Atazanavir – utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH/le SIDA.
- Midazolam – utilisé pour l'anesthésie, la sédation ou pour diminuer l'anxiété
- Simvastatine – utilisée pour traiter un taux élevé de cholestérol
- Sirolimus, tacrolimus – utilisés pour prévenir les rejets de greffe d'organe

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

AYVAKYT avec des aliments et des boissons

Vous ne devez pas boire de jus de pamplemousse ni manger de pamplemousse pendant votre traitement par AYVAKYT.

Grossesse, allaitement et fertilité

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

Grossesse

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant la grossesse sauf si cela est clairement nécessaire. Évitez une grossesse pendant le traitement par ce médicament, car il pourrait être nocif pour l'enfant à naître. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels de la prise d'AYVAKYT pendant la grossesse.

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 semaines après la fin du traitement. Les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 2 semaines après la fin du traitement. Discutez avec votre médecin des méthodes efficaces de contraception qui pourraient vous convenir.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ne sait pas si AYVAKYT est excrété dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter au cours du traitement avec ce médicament et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

Fertilité

AYVAKYT peut causer des problèmes de fertilité chez les hommes et les femmes. Si cet effet vous préoccupe, parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

AYVAKYT peut provoquer des symptômes qui affectent votre capacité de concentration et de réaction (voir rubrique 4). En conséquence, AYVAKYT peut avoir une influence sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Soyez prudent(e) lorsque vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines si vous présentez ces effets indésirables.

AYVAKYT contient du sodium

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

3. Comment prendre AYVAKYT

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

Quel dosage d'AYVAKYT utiliser

La dose recommandée d'AYVAKYT dépend de votre maladie, voir ci-dessous.

AYVAKYT est disponible en comprimés de différents dosages. Les dosages sont de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg et 300 mg. Votre médecin vous conseillera sur le dosage et le nombre de comprimés à prendre.

Traitement de la GIST

La dose recommandée est de 300 mg par voie orale, une fois par jour.

Traitement de l'AdvSM

La dose recommandée est de 200 mg par voie orale, une fois par jour.

Si vous présentez des troubles hépatiques, votre médecin pourra prescrire une dose initiale plus faible d'AYVAKYT.

Si vous présentez des effets indésirables, votre médecin pourra modifier votre dose, arrêter temporairement ou définitivement le traitement. Ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas AYVAKYT, sauf si votre médecin vous le demande.

Avalez le(s) comprimé(s) d'AYVAKYT en entier avec un verre d'eau, à jeun. Ne mangez pas pendant au moins 2 heures avant et au moins 1 heure après la prise d'AYVAKYT.

Si vous vomissez après la prise d'AYVAKYT, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez votre dose suivante à l'heure prévue.

Si vous avez pris plus d'AYVAKYT que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre AYVAKYT

Si vous oubliez une prise d'AYVAKYT, prenez-la dès que vous vous en apercevez, sauf si la prochaine dose prévue doit être prise dans les 8 heures. Prenez votre dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double dans les 8 heures pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Effets indésirables les plus graves

Certains effets indésirables peuvent être graves. Informez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants (voir également la rubrique 2) :

- maux de tête sévères, problèmes de vision, somnolence sévère, faiblesse sévère sur un côté de votre corps (signes de saignement dans votre cerveau)
- perte de mémoire, modification de la mémoire, ou confusion (signes d'un effet cognitif)

Les autres effets indésirables chez les patients atteints de GIST peuvent inclure :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- perte d'appétit
- perte de mémoire, modification de la mémoire ou confusion (signes d'effets cognitifs)
- étourdissements
- altération du goût
- production accrue de larmes
- douleur abdominale (mal de ventre)
- nausées, haut-le-cœur et vomissements
- diarrhée
- sécheresse affectant les yeux, les lèvres, la bouche et la peau
- brûlures d'estomac
- changement de couleur des cheveux
- éruption cutanée
- gonflement (par exemple, des pieds, des chevilles, du visage, des yeux, des articulations)

- fatigue
- analyses de sang montrant une baisse du nombre de globules rouges (anémie) et de globules blancs
- analyses de sang montrant un stress accru sur le foie et des taux élevés de bilirubine, une substance produite par le foie

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- yeux rouges ou douloureux, vision trouble
- déshydratation
- faible taux d'albumine dans le sang
- dépression
- anxiété
- difficultés à s'endormir (insomnie)
- saignement dans le cerveau
- diminution de sensation, engourdissement, picotements ou augmentation de la sensibilité à la douleur dans les bras et les jambes
- sensation de faiblesse ou somnolence inhabituelle
- troubles du langage ou voix enrouée
- troubles du mouvement
- maux de tête
- tremblement
- saignement dans les yeux
- sensibilité accrue à la lumière
- augmentation de la tension artérielle
- essoufflement
- nez bouché
- toux, y compris toux produisant du mucus
- saignement gastro-intestinal
- augmentation du liquide dans l'abdomen
- constipation, flatulences (gaz)
- difficultés à déglutir
- douleur au niveau de la bouche, des lèvres ou de la langue, muguet
- augmentation de la production de salive
- rougeur ou démangeaison de la peau
- décoloration de la peau
- chute des cheveux
- douleur
- spasmes musculaires
- présence de sang dans les urines
- fièvre ou sensation de malaise général
- modifications de l'activité électrique du cœur
- prise ou perte de poids
- analyses de sang montrant un faible nombre de plaquettes, souvent associé à des hématomes ou des saignements faciles
- analyses de sang montrant des modifications de quantités de minéraux dans le sang
- analyses de sang montrant une diminution de la fonction rénale
- analyses de sang montrant une augmentation de la décomposition du muscle

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- saignement dans la tumeur
- liquide autour du cœur
- saignement dans le foie

Les autres effets indésirables chez les patients atteints d'AdvSM peuvent inclure :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- altération du goût

- perte de mémoire, modification de la mémoire ou confusion (effets cognitifs)
- diarrhée
- nausées, haut-le-cœur et vomissements
- changement de couleur des cheveux
- gonflement (par exemple, des pieds, des chevilles, du visage, des yeux, des articulations)
- fatigue
- analyses de sang montrant un faible nombre de plaquettes, souvent associé à des hématomes ou des saignements faciles
- analyses de sang montrant une baisse du nombre de globules rouges (anémie) et de globules blancs

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- maux de tête
- étourdissements
- diminution de sensation, engourdissement, picotements ou augmentation de la sensibilité à la douleur dans les bras et les jambes
- saignement dans le cerveau
- production accrue de larmes
- saignements de nez
- essoufflement
- brûlures d'estomac
- augmentation du liquide dans l'abdomen
- sécheresse affectant les yeux, les lèvres, la bouche et la peau
- constipation, flatulences (gaz)
- douleur abdominale (mal de ventre)
- saignement gastro-intestinal
- éruption cutanée
- chute des cheveux
- douleur
- prise de poids
- modifications de l'activité électrique du cœur
- hématomes
- analyses de sang montrant un stress accru sur le foie et des taux élevés de bilirubine, une substance produite par le foie

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- liquide autour du cœur
- rougeur ou démangeaison de la peau
- analyses de sang montrant une diminution de la fonction rénale

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver AYVAKYT

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le flacon est endommagé ou s'il présente des signes de détérioration.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient l'AYVAKYT

- La substance active est l'avapritinib. Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'avapritinib.
- Les autres composants sont (voir rubrique 2 « AYVAKYT contient du sodium ») :
 - Le noyau du comprimé contient : cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.
 - Le pelliculage contient : talc, macrogol 3350, alcool polyvinylique et dioxyde de titane (E171).
 - L'encre d'impression contient : vernis de gomme-laque 45 % (estérifiée à 20 %) dans l'éthanol, bleu brillant FCF (E133), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172) et propylène glycol.

Comment se présente AYVAKYT et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'AYVAKYT 100 mg sont des comprimés ronds, blancs, de 9 mm de diamètre, portant l'impression à l'encre bleue « BLU » sur un côté et « 100 » sur l'autre.

AYVAKYT est fourni dans un flacon contenant 30 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient un flacon.

Laissez la capsule déshydratante dans le flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ελλάδα, Κύπρος
Swixx Biopharma S.M.S.A.
Τηλ: +30 214 444 9670

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Autres sources d'informations

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

Notice : Information du patient

AYVAKYT 200 mg comprimés pelliculés avapritinib

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

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce qu'AYVAKYT et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'AYVAKYT

AYVAKYT est un médicament contenant la substance active avapritinib.

Dans quels cas AYVAKYT est-il utilisé

AYVAKYT est utilisé chez les adultes pour traiter

- un cancer du tube digestif appelé tumeur stromale gastro-intestinale (gastrointestinal stromal tumour, GIST), quand il ne peut pas être traité par voie chirurgicale (non résécable) ou quand il s'est propagé à d'autres parties du corps (métastatique), et qui comporte une mutation spécifique (D842V) dans le gène de la protéine kinase du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA pour « platelet-derived growth factor receptor alpha »)
- la mastocytose systémique agressive (ASM pour « aggressive systemic mastocytosis »), la mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN pour « systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm ») ou la leucémie à mastocytes (MCL pour « mast cell leukaemia ») après au moins un traitement systémique. Il s'agit de troubles dans lesquels l'organisme produit trop de mastocytes, un type de globule blanc. Les symptômes apparaissent lorsqu'une trop grande quantité de mastocytes pénètre dans divers organes de votre corps, par exemple le foie, la moelle osseuse ou la rate. Ces mastocytes peuvent également libérer des substances, telles que l'histamine, qui entraînent divers symptômes généraux que vous pouvez présenter ainsi que des dommages dans les organes impliqués. L'ASM, la SM-AHN et la MCL sont collectivement désignées mastocytose systémique avancée (AdvSM pour « advanced systemic mastocytosis »).

Quel est le mode d'action d'AYVAKYT

AYVAKYT inhibe l'activité d'un groupe de protéines dans l'organisme appelé kinases. Les mastocytes des patients atteints d'AdvSM ou les cellules qui composent le cancer présentent

généralement des modifications (mutations) dans les gènes impliqués dans la fabrication de kinases spécifiques associées à la croissance et à la propagation de ces cellules.

Si vous avez des questions sur le mode d'action d'AYVAKYT ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, veuillez-vous adresser à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AYVAKYT

Ne prenez jamais AYVAKYT :

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

Avertissements et précautions

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

- **si vous avez présenté un anévrisme vasculaire** (dilatation et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou **un saignement dans le cerveau** au cours de l'année précédente.
- **si votre numération plaquettaire est basse.**
- **si vous prenez un médicament qui fluidifie le sang pour prévenir la formation de caillots sanguins tel que la warfarine ou la phénprocoumone.**

Soyez particulièrement prudent(e) avec ce médicament :

- Vous pourriez développer des symptômes tels que **des maux de tête sévères, des problèmes de vision, une somnolence sévère ou une faiblesse sévère sur un côté de votre corps (signes de saignement dans votre cerveau)**. Si ces symptômes apparaissent, contactez immédiatement votre médecin et arrêtez temporairement le traitement. Pour les patients atteints d'AdvSM, le médecin évaluera votre numération plaquettaire avant le début de votre traitement et la surveillera si nécessaire pendant votre traitement par l'avapritinib.
- Ce médicament peut favoriser un **risque plus élevé de saignement**. L'avapritinib peut provoquer des saignements dans le système digestif comme l'estomac, le rectum ou l'intestin. Chez les patients atteints de GIST, l'avapritinib peut également provoquer des saignements dans le foie et dans la tumeur. Informez votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes de saignement. Votre médecin pourra décider de faire réaliser des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre de l'avapritinib. Consultez immédiatement un médecin si l'un des symptômes suivants apparaît : présence de sang dans les selles, selles noires, douleurs abdominales, toux avec crachat de sang ou vomissements de sang.
- Vous pourriez présenter des **pertes de mémoire, des modifications de votre mémoire ou une confusion (signes d'un effet cognitif)**. L'avapritinib peut parfois modifier votre façon de penser et votre capacité à mémoriser des informations. Contactez votre médecin si vous ou l'un des membres de votre entourage constatez la présence de ces symptômes ou des modifications de votre comportement tel qu'une étourderie inhabituelle ou une confusion.
- Pendant le traitement par ce médicament, informez immédiatement votre médecin **si vous prenez du poids très rapidement, si vous présentez un gonflement du visage ou des membres, si vous avez des difficultés à respirer ou si vous êtes essoufflé(e)**. Ce médicament peut provoquer une rétention d'eau dans votre corps (rétention d'eau importante).
- L'avapritinib peut provoquer des **anomalies du rythme cardiaque**. Votre médecin peut effectuer des examens pour évaluer ces problèmes pendant votre traitement par l'avapritinib. Informez votre médecin si vous avez des étourdissements, si vous vous évanouissez ou si vos battements cardiaques sont anormaux pendant que vous prenez ce médicament.
- Vous pourriez présenter des **problèmes digestifs sévères (diarrhée, nausées et vomissements)**. Consultez immédiatement un médecin si vous constatez ces symptômes.
- Vous pourriez devenir **plus sensible au soleil** pendant que vous prenez ce médicament. Il est important de couvrir les zones de peau exposées au soleil et d'utiliser un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) élevé.

Au cours de votre traitement par l'avapritinib, votre médecin vous prescrira régulièrement des analyses de sang. Votre poids sera surveillé régulièrement.

Pour plus d'informations, voir la rubrique 4.

Enfants et adolescents

AYVAKYT n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants ou aux adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et AYVAKYT

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. AYVAKYT peut modifier le mode d'action d'autres médicaments et certains médicaments peuvent modifier le mode d'action d'AYVAKYT.

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

Les médicaments suivants peuvent accroître les effets de l'avapritinib et peuvent augmenter ses effets indésirables :

- Bocéprévir : médicament utilisé dans le traitement de l'hépatite C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir : médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH/le SIDA
- Clarithromycine, érythromycine, télichromycine : médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes
- Itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole : médicaments utilisés pour traiter les infections graves par des champignons (fongiques)
- Conivaptan – utilisé pour traiter un faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie)

Les médicaments suivants peuvent réduire les effets de l'avapritinib :

- Rifampicine – utilisée pour traiter la tuberculose (TB) et certaines autres infections bactériennes
- Carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, phénobarbital – utilisés pour traiter l'épilepsie
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) – un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression
- Bosentan – utilisé pour traiter la tension artérielle élevée
- Éfavirenz et étravirine – utilisés pour traiter les infections par le VIH/le SIDA
- Modafinil – utilisé pour traiter les troubles du sommeil
- Dabrafénib – utilisé pour traiter certains cancers
- Nafcilline – utilisée pour traiter certaines infections bactériennes
- Dexaméthasone – utilisée pour réduire l'inflammation

Ce médicament peut affecter l'efficacité des médicaments suivants ou en augmenter les effets indésirables :

- Alfentanil – utilisé dans la prise en charge la douleur pendant des interventions et des procédures médicales
- Atazanavir – utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH/le SIDA.
- Midazolam – utilisé pour l'anesthésie, la sédation ou pour diminuer l'anxiété
- Simvastatine – utilisée pour traiter un taux élevé de cholestérol
- Sirolimus, tacrolimus – utilisés pour prévenir les rejets de greffe d'organe

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

AYVAKYT avec des aliments et des boissons

Vous ne devez pas boire de jus de pamplemousse ni manger de pamplemousse pendant votre traitement par AYVAKYT.

Grossesse, allaitement et fertilité

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

Grossesse

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant la grossesse sauf si cela est clairement nécessaire. Évitez une grossesse pendant le traitement par ce médicament, car il pourrait être nocif pour l'enfant à naître. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels de la prise d'AYVAKYT pendant la grossesse.

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 semaines après la fin du traitement. Les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 2 semaines après la fin du traitement. Discutez avec votre médecin des méthodes efficaces de contraception qui pourraient vous convenir.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ne sait pas si AYVAKYT est excrété dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter au cours du traitement avec ce médicament et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

Fertilité

AYVAKYT peut causer des problèmes de fertilité chez les hommes et les femmes. Si cet effet vous préoccupe, parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

AYVAKYT peut provoquer des symptômes qui affectent votre capacité de concentration et de réaction (voir rubrique 4). Par conséquent, AYVAKYT peut avoir une influence sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Soyez prudent(e) lorsque vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines si vous présentez ces effets indésirables.

AYVAKYT contient du sodium

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

3. Comment prendre AYVAKYT

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

Quel dosage d'AYVAKYT utiliser

La dose recommandée d'AYVAKYT dépend de votre maladie, voir ci-dessous.

AYVAKYT est disponible en comprimés de différents dosages. Les dosages sont de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg et 300 mg. Votre médecin vous conseillera sur le dosage et le nombre de comprimés à prendre.

Traitement de la GIST

La dose recommandée est de 300 mg par voie orale, une fois par jour.

Traitement de l'AdvSM

La dose recommandée est de 200 mg par voie orale, une fois par jour.

Si vous présentez des troubles hépatiques, votre médecin pourra prescrire une dose initiale plus faible d'AYVAKYT.

Si vous présentez des effets indésirables, votre médecin pourra modifier votre dose, arrêter temporairement ou définitivement le traitement. Ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas AYVAKYT, sauf si votre médecin vous le demande.

Avalez le(s) comprimé(s) d'AYVAKYT en entier avec un verre d'eau, à jeun. Ne mangez pas pendant au moins 2 heures avant et au moins 1 heure après la prise d'AYVAKYT.

Si vous vomissez après la prise d'AYVAKYT, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez votre dose suivante à l'heure prévue.

Si vous avez pris plus d'AYVAKYT que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre AYVAKYT

Si vous oubliez une prise d'AYVAKYT, prenez-la dès que vous vous en apercevez, sauf si la prochaine dose prévue doit être prise dans les 8 heures. Prenez votre dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double dans les 8 heures pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Effets indésirables les plus graves

Certains effets indésirables peuvent être graves. Informez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants (voir également la rubrique 2) :

- maux de tête sévères, problèmes de vision, somnolence sévère, faiblesse sévère sur un côté de votre corps (signes de saignement dans votre cerveau)
- perte de mémoire, modification de la mémoire, ou confusion (signes d'un effet cognitif)

Les autres effets indésirables chez les patients atteints de GIST peuvent inclure :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- perte d'appétit
- perte de mémoire, modification de la mémoire ou confusion (signes d'effets cognitifs)
- étourdissements
- altération du goût
- production accrue de larmes
- douleur abdominale (mal de ventre)
- nausées, haut-le-cœur et vomissements
- diarrhée
- sécheresse affectant les yeux, les lèvres, la bouche et la peau
- brûlures d'estomac
- changement de couleur des cheveux
- éruption cutanée
- gonflement (par exemple, des pieds, des chevilles, du visage, des yeux, des articulations)
- fatigue
- analyses de sang montrant une baisse du nombre de globules rouges (anémie) et de globules blancs
- analyses de sang montrant un stress accru sur le foie et des taux élevés de bilirubine, une substance produite par le foie

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- yeux rouges ou douloureux, vision trouble
- déshydratation
- faible taux d'albumine dans le sang
- dépression
- anxiété
- difficultés à s'endormir (insomnie)
- saignement dans le cerveau
- diminution de sensation, engourdissement, picotements ou augmentation de la sensibilité à la douleur dans les bras et les jambes
- sensation de faiblesse ou somnolence inhabituelle
- troubles du langage ou voix enrouée
- troubles du mouvement
- maux de tête
- tremblement
- saignement dans les yeux
- sensibilité accrue à la lumière
- augmentation de la tension artérielle
- essoufflement
- nez bouché
- toux, y compris toux produisant du mucus
- saignement gastro-intestinal
- augmentation du liquide dans l'abdomen
- constipation, flatulences (gaz)
- difficultés à déglutir
- douleur au niveau de la bouche, des lèvres ou de la langue, muguet
- augmentation de la production de salive
- rougeur ou démangeaison de la peau
- décoloration de la peau
- chute des cheveux
- douleur
- spasmes musculaires
- présence de sang dans les urines
- fièvre ou sensation de malaise général
- modifications de l'activité électrique du cœur
- prise ou perte de poids
- analyses de sang montrant un faible nombre de plaquettes, souvent associé à des hématomes ou des saignements faciles
- analyses de sang montrant des modifications de quantités de minéraux dans le sang
- analyses de sang montrant une diminution de la fonction rénale
- analyses de sang montrant une augmentation de la décomposition du muscle

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- saignement dans la tumeur
- liquide autour du cœur
- saignement dans le foie

Les autres effets indésirables chez les patients atteints d'AdvSM peuvent inclure :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- altération du goût
- perte de mémoire, modification de la mémoire ou confusion (effets cognitifs)
- diarrhée
- nausées, haut-le-cœur et vomissements
- changement de couleur des cheveux
- gonflement (par exemple, des pieds, des chevilles, du visage, des yeux, des articulations)

- fatigue
- analyses de sang montrant un faible nombre de plaquettes, souvent associé à des hématomes ou des saignements faciles
- analyses de sang montrant une baisse du nombre de globules rouges (anémie) et de globules blancs

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- maux de tête
- étourdissements
- diminution de sensation, engourdissement, picotements ou augmentation de la sensibilité à la douleur dans les bras et les jambes
- saignement dans le cerveau
- production accrue de larmes
- saignements de nez
- essoufflement
- brûlures d'estomac
- augmentation du liquide dans l'abdomen
- sécheresse affectant les yeux, les lèvres, la bouche et la peau
- constipation, flatulences (gaz)
- douleur abdominale (mal de ventre)
- saignement gastro-intestinal
- éruption cutanée
- chute des cheveux
- douleur
- prise de poids
- modifications de l'activité électrique du cœur
- hématomes
- analyses de sang montrant un stress accru sur le foie et des taux élevés de bilirubine, une substance produite par le foie

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- liquide autour du cœur
- rougeur ou démangeaison de la peau
- analyses de sang montrant une diminution de la fonction rénale

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver AYVAKYT

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le flacon est endommagé ou s'il présente des signes de détérioration.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient l'AYVAKYT

- La substance active est l'avapritinib. Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'avapritinib.
- Les autres composants sont (voir rubrique 2 « AYVAKYT contient du sodium ») :
 - Le noyau du comprimé contient : cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.
 - Le pelliculage contient : talc, macrogol 3350, alcool polyvinylique et dioxyde de titane (E171).
 - L'encre d'impression contient : vernis de gomme-laque 45 % (estérifiée à 20 %) dans l'éthanol, bleu brillant FCF (E133), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172) et propylène glycol.

Comment se présente AYVAKYT et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'AYVAKYT 200 mg sont des comprimés ovales, blancs, de 16 mm de long et de 8 mm de large, portant l'impression à l'encre bleue « BLU » sur un côté et « 200 » sur l'autre.

AYVAKYT est fourni dans un flacon contenant 30 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient un flacon.

Laissez la capsule déshydratante dans le flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ελλάδα, Κύπρος
Swixx Biopharma S.M.S.A.
Τηλ: +30 214 444 9670

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Autres sources d'informations

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

Notice : Information du patient

AYVAKYT 300 mg comprimés pelliculés avapritinib

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

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce qu'AYVAKYT et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'AYVAKYT

AYVAKYT est un médicament contenant la substance active avapritinib.

Dans quels cas AYVAKYT est-il utilisé

AYVAKYT est utilisé chez les adultes pour traiter un cancer du tube digestif appelé tumeur stromale gastro-intestinale (gastrointestinal stromal tumour, GIST), quand il ne peut pas être traité par voie chirurgicale (non résécable) ou quand il s'est propagé à d'autres parties du corps (métastatique), et qui présente une mutation spécifique (D842V) dans le gène de la protéine kinase du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA pour « platelet-derived growth factor receptor alpha »).

Quel est le mode d'action d'AYVAKYT

AYVAKYT inhibe l'activité d'un groupe de protéines dans l'organisme appelé kinases. Les cellules qui composent le cancer présentent généralement des modifications (mutations) dans les gènes impliqués dans la fabrication de kinases spécifiques associées à la croissance et à la propagation de ces cellules.

Si vous avez des questions sur le mode d'action d'AYVAKYT ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, veuillez-vous adresser à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AYVAKYT

Ne prenez jamais AYVAKYT :

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

Avertissements et précautions

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

- **si vous avez présenté un anévrisme vasculaire** (dilatation et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou **un saignement dans le cerveau** au cours de l'année précédente.
- **si vous prenez un médicament qui fluidifie le sang pour prévenir la formation de caillots sanguins tel que la warfarine ou la phénprocoumone.**

Soyez particulièrement prudent(e) avec ce médicament :

- Vous pourriez développer des symptômes tels que **des maux de tête sévères, des problèmes de vision, une somnolence sévère ou une faiblesse sévère sur un côté de votre corps (signes de saignement dans votre cerveau)**. Si ces symptômes apparaissent, contactez immédiatement votre médecin et arrêtez temporairement le traitement.
- Ce médicament peut favoriser un **risque plus élevé de saignement**. L'avapritinib peut provoquer des saignements dans le système digestif comme l'estomac, le rectum ou l'intestin. Chez les patients atteints de GIST, l'avapritinib peut également provoquer des saignements dans le foie, et dans la tumeur. Informez votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes de saignement. Votre médecin pourra décider de faire réaliser des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre de l'avapritinib. Consultez immédiatement un médecin si l'un des symptômes suivants apparaît : présence de sang dans les selles, selles noires, douleurs abdominales, toux avec crachat de sang ou vomissements de sang.
- Vous pourriez présenter des **pertes de mémoire, des modifications de votre mémoire ou une confusion (signes d'un effet cognitif)**. L'avapritinib peut parfois modifier votre façon de penser et votre capacité à mémoriser des informations. Contactez votre médecin si vous ou l'un des membres de votre entourage constatez la présence de ces symptômes ou des modifications de votre comportement tel qu'une étourderie inhabituelle ou une confusion.
- Pendant le traitement par ce médicament, informez immédiatement votre médecin **si vous prenez du poids très rapidement, si vous présentez un gonflement du visage ou des membres, si vous avez des difficultés à respirer ou si vous êtes essoufflé(e)**. Ce médicament peut provoquer une rétention d'eau dans votre corps (rétention d'eau importante).
- L'avapritinib peut provoquer des **anomalies du rythme cardiaque**. Votre médecin peut effectuer des examens pour évaluer ces problèmes pendant votre traitement par l'avapritinib. Informez votre médecin si vous avez des étourdissements, si vous vous évanouissez ou si vos battements cardiaques sont anormaux pendant que vous prenez ce médicament.
- Vous pourriez présenter des **problèmes digestifs sévères (diarrhée, nausées et vomissements)**. Consultez immédiatement un médecin si vous constatez ces symptômes.
- Vous pourriez devenir **plus sensible au soleil** pendant que vous prenez ce médicament. Il est important de couvrir les zones de peau exposées au soleil et d'utiliser un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) élevé.

Au cours de votre traitement par l'avapritinib, votre médecin vous prescrira régulièrement des analyses de sang. Votre poids sera surveillé régulièrement.

Pour plus d'informations, voir la rubrique 4.

Enfants et adolescents

AYVAKYT n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants ou aux adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et AYVAKYT

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. AYVAKYT peut modifier le mode d'action d'autres médicaments et certains médicaments peuvent modifier le mode d'action d'AYVAKYT.

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

Les médicaments suivants peuvent accroître les effets de l'avapritinib et peuvent augmenter ses effets indésirables :

- Bocéprévir : médicament utilisé dans le traitement de l'hépatite C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir : médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH/le SIDA
- Clarithromycine, érythromycine, télithromycine : médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes
- Itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole : médicaments utilisés pour traiter les infections graves par des champignons (fongiques)
- Conivaptan – utilisé pour traiter un faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie)

Les médicaments suivants peuvent réduire les effets de l'avapritinib :

- Rifampicine – utilisée pour traiter la tuberculose (TB) et certaines autres infections bactériennes
- Carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, phénobarbital – utilisés pour traiter l'épilepsie
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) – un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression
- Bosentan – utilisé pour traiter la tension artérielle élevée
- Éfavirenz et étravirine – utilisés pour traiter les infections par le VIH/le SIDA
- Modafinil – utilisé pour traiter les troubles du sommeil
- Dabrafénib – utilisé pour traiter certains cancers
- Nafcilline – utilisée pour traiter certaines infections bactériennes
- Dexaméthasone – utilisée pour réduire l'inflammation

Ce médicament peut affecter l'efficacité des médicaments suivants ou en augmenter les effets indésirables :

- Alfentanil – utilisé dans la prise en charge la douleur pendant des interventions et des procédures médicales
- Atazanavir – utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH/le SIDA.
- Midazolam – utilisé pour l'anesthésie, la sédation ou pour diminuer l'anxiété
- Simvastatine – utilisée pour traiter un taux élevé de cholestérol
- Sirolimus, tacrolimus – utilisés pour prévenir les rejets de greffe d'organe

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

AYVAKYT avec des aliments et des boissons

Vous ne devez pas boire de jus de pamplemousse ni manger de pamplemousse pendant votre traitement par AYVAKYT.

Grossesse, allaitement et fertilité

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

Grossesse

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant la grossesse sauf si cela est clairement nécessaire. Évitez une grossesse pendant le traitement par ce médicament, car il pourrait être nocif pour l'enfant à naître. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels de la prise d'AYVAKYT pendant la grossesse.

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 semaines après la fin du traitement. Les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 2 semaines après la fin du traitement. Discutez avec votre médecin des méthodes efficaces de contraception qui pourraient vous convenir.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ne sait pas si AYVAKYT est excrété dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter au cours du traitement avec ce médicament et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

Fertilité

AYVAKYT peut causer des problèmes de fertilité chez les hommes et les femmes. Si cet effet vous préoccupe, parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

AYVAKYT peut provoquer des symptômes qui affectent votre capacité de concentration et de réaction (voir rubrique 4). En conséquence, AYVAKYT peut avoir une influence sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Soyez prudent(e) lorsque vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines si vous présentez ces effets indésirables.

AYVAKYT contient du sodium

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

3. Comment prendre AYVAKYT

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

Quel dosage d'AYVAKYT utiliser

La dose recommandée d'AYVAKYT dépend de votre maladie, voir ci-dessous.

AYVAKYT est disponible en comprimés de différents dosages. Les dosages sont de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg et 300 mg. Votre médecin vous conseillera sur le dosage et le nombre de comprimés à prendre.

Traitement de la GIST

La dose recommandée est de 300 mg par voie orale, une fois par jour.

Si vous présentez des troubles hépatiques, votre médecin pourra prescrire une dose initiale plus faible d'AYVAKYT.

Si vous présentez des effets indésirables, votre médecin pourra modifier votre dose, arrêter temporairement ou définitivement le traitement. Ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas AYVAKYT, sauf si votre médecin vous le demande.

Avalez le(s) comprimé(s) d'AYVAKYT en entier avec un verre d'eau, à jeun. Ne mangez pas pendant au moins 2 heures avant et au moins 1 heure après la prise d'AYVAKYT.

Si vous vomissez après la prise d'AYVAKYT, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez votre dose suivante à l'heure prévue.

Si vous avez pris plus d'AYVAKYT que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre AYVAKYT

Si vous oubliez une prise d'AYVAKYT, prenez-la dès que vous vous en apercevez, sauf si la prochaine dose prévue doit être prise dans les 8 heures. Prenez votre dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double dans les 8 heures pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Effets indésirables les plus graves

Certains effets indésirables peuvent être graves. Informez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants (voir également la rubrique 2) :

- maux de tête sévères, problèmes de vision, somnolence sévère, faiblesse sévère sur un côté de votre corps (signes de saignement dans votre cerveau)
- perte de mémoire, modification de la mémoire, ou confusion (signes d'un effet cognitif)

Les autres effets indésirables peuvent inclure

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- perte d'appétit
- perte de mémoire, modification de la mémoire ou confusion (signes d'effets cognitifs)
- étourdissements
- altération du goût
- production accrue de larmes
- douleur abdominale (mal de ventre)
- nausées, haut-le-cœur et vomissements
- diarrhée
- sécheresse affectant les yeux, les lèvres, la bouche et la peau
- brûlures d'estomac
- changement de couleur des cheveux
- éruption cutanée
- gonflement (par exemple, des pieds, des chevilles, du visage, des yeux, des articulations)
- fatigue
- analyses de sang montrant une baisse du nombre de globules rouges (anémie) et de globules blancs
- analyses de sang montrant un stress accru sur le foie et des taux élevés de bilirubine, une substance produite par le foie

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- yeux rouges ou douloureux, vision trouble
- déshydratation
- faible taux d'albumine dans le sang
- dépression
- anxiété
- difficultés à s'endormir (insomnie)
- saignement dans le cerveau
- diminution de sensation, engourdissement, picotements ou augmentation de la sensibilité à la douleur dans les bras et les jambes
- sensation de faiblesse ou somnolence inhabituelle

- troubles du langage ou voix enrouée
- troubles du mouvement
- maux de tête
- tremblement
- saignement dans les yeux
- sensibilité accrue à la lumière
- augmentation de la tension artérielle
- essoufflement
- nez bouché
- toux, y compris toux produisant du mucus
- saignement gastro-intestinal
- augmentation du liquide dans l'abdomen
- constipation, flatulences (gaz)
- difficultés à déglutir
- douleur au niveau de la bouche, des lèvres ou de la langue, muguet
- augmentation de la production de salive
- rougeur ou démangeaison de la peau
- décoloration de la peau
- chute des cheveux
- douleur
- spasmes musculaires
- présence de sang dans les urines
- fièvre ou sensation de malaise général
- modifications de l'activité électrique du cœur
- prise ou perte de poids
- analyses de sang montrant un faible nombre de plaquettes, souvent associé à des hématomes ou des saignements faciles
- analyses de sang montrant des modifications de quantités de minéraux dans le sang
- analyses de sang montrant une diminution de la fonction rénale
- analyses de sang montrant une augmentation de la décomposition du muscle

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- saignement dans la tumeur
- liquide autour du cœur
- saignement dans le foie

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver AYVAKYT

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le flacon est endommagé ou s'il présente des signes de détérioration.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient l'AYVAKYT

- La substance active est l'avapritinib. Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'avapritinib.
- Les autres composants sont (voir rubrique 2 « AYVAKYT contient du sodium ») :
 - Le noyau du comprimé contient : cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.
 - Le pelliculage contient : talc, macrogol 3350, alcool polyvinylique et dioxyde de titane (E171).
 - L'encre d'impression contient : vernis de gomme-laque 45 % (estérifiée à 20 %) dans l'éthanol, bleu brillant FCF (E133), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172) et propylène glycol.

Comment se présente AYVAKYT et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'AYVAKYT 300 mg sont des comprimés ovales, blancs, de 18 mm de long et de 9 mm de large, portant l'impression à l'encre bleue « BLU » sur un côté et « 300 » sur l'autre.

AYVAKYT est fourni dans un flacon contenant 30 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient un flacon.

Laissez la capsule déshydratante dans le flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ελλάδα, Κύπρος
Swixx Biopharma S.M.S.A.
Τηλ: +30 214 444 9670

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

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