

**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.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'administration de traitement anticancéreux.

#### Posologie dans la GIST

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 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).

#### Posologie dans l'AdvSM

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).

*Adaptations de la dose en cas d'effets indésirables*

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 en fonction de la sécurité d'emploi et de la tolérance.

Les réductions et les modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables 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)
Première	200 mg une fois par jour	100 mg une fois par jour
Deuxième	100 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour
Troisième	-	25 mg une fois par jour

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

Effet indésirable	Sévérité*	Modification posologique
<b>Patients atteints de GIST ou d'AdvSM</b>		
<b>Hémorragie intracrânienne</b> (voir rubrique 4.4)	Tous les grades	Arrêter définitivement le traitement par AYVAKYT.
<b>Effets cognitifs**</b> (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 $\leq$ 1. Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par AYVAKYT.
<b>Autre</b> (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 $\leq$ 2.  Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite, si cela est justifié.

<b>Patients atteints d'AdvSM</b>		
<b>Thrombocytopénie</b> (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 8h, la dose oubliée ne doit pas être rattrapée (voir rubrique « Mode d'administration »). Si la prochaine prise est prévue dans plus de 8h, 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).

#### *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). L'avapritinib n'a pas été étudié chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et son utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne peut donc pas être recommandée (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 (voir rubrique 4.8).

La surveillance de routine des effets indésirables hémorragiques doit comprendre un examen clinique. L'hémogramme complet incluant les plaquettes et les paramètres de la coagulation doit être contrôlé, 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 traités par l'avapritinib.

Avant d'instaurer un traitement par l'avapritinib, le risque d'hémorragie intracrânienne doit être sérieusement évalué, chez les patients présentant un risque potentiel accru notamment ceux présentant une thrombocytopénie, un anévrisme vasculaire, des antécédents d'hémorragie intracrânienne ou d'accident vasculaire cérébral survenu au cours de l'année précédente.

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, quel que soit 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  $\geq 300$  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 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 doivent informer immédiatement leur professionnel de la santé en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes cognitifs.

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, les réductions ou les interruptions de dose ont amélioré les effets cognitifs de grade  $\geq 2$  par rapport à l'absence d'intervention.

### 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 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 présentant une ascite, il est recommandé d'évaluer son étiologie.

### 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. 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 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 du 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.

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.

### 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 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, anti-diarrhéiques ou antiacides.

L'état d'hydratation des patients 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. 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 recevant de l'avapritinib.

### Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 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 CYP3A4 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 facteur de protection solaire (FPS) 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 sujets 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 télithromycine ; 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 (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 d'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 P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K et 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 patients de sexe masculin et féminin

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 AYVAKYT.

Les femmes susceptibles de procréer et les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement et la poursuivre pendant un mois après la dernière dose 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 AYVAKYT.

##### Grossesse

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'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 susceptibles de procréer n'utilisant pas de contraception.

Si AYVAKYT est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant qu'elle prend AYVAKYT, elle 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 ou les nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par AYVAKYT 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. Aucun effet pertinent sur la fertilité n'a été observé dans une étude sur la fertilité des rats (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 affecter l'aptitude à conduire 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, ainsi que 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, 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 : nausée (45 %), fatigue (40 %), anémie (39 %), œdème périorbitaire (33 %), œdème du visage (27 %), hyperbilirubinémie (28 %), diarrhée (26 %), vomissement (24 %), œdème périphérique (23 %), larmoiement accru (22 %), diminution de l'appétit (21 %) et trouble 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.

##### 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 –, en fonction de la classification MedDRA pour la classe de systèmes d'organes et la 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).

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 $\geq 3$ %
<b>Infections et infestations</b>			
Fréquent	Conjonctivite	2,0	-
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>			
Peu fréquent	Hémorragie tumorale	0,2	0,2
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
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
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
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
<b>Affections psychiatriques</b>			
Fréquent	État confusionnel	4,7	0,5
	Dépression	4,2	0,4
	Anxiété	1,8	-
	Insomnie	3,8	-
<b>Affections du système nerveux</b>			
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 <sup>1</sup>	1,6	1,1
	Détérioration mentale <sup>2</sup>	5,6	0,7
	Neuropathie périphérique	8,5	0,4
	Somnolence	1,8	-
	Aphasie	1,8	-

<b>Classe de systèmes d'organes / Catégorie de fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Tous grades confondus %</b>	<b>Grades ≥ 3 %</b>
	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
<b>Affections oculaires</b>			
Très fréquent	Sécrétion lacrymale accrue	22,2	-
Fréquent	Hémorragie oculaire <sup>3</sup>	1,1	-
	Vision trouble	2,9	-
	Hémorragie conjonctivale	2,4	-
	Photophobie	1,6	-
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			
Fréquent	Vertiges	2,4	-
<b>Affections cardiaques</b>			
Peu fréquent	Épanchement péricardique	0,9	0,2
<b>Affections vasculaires</b>			
Fréquent	Hypertension	3,3	1,1
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Fréquent	Épanchement pleural	6,0	0,9
	Dyspnée	6,0	0,7
	Congestion nasale	1,5	-
	Toux	2,2	-
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Très fréquent	Douleur abdominale	10,9	1,1
	Vomissement	24,2	0,7
	Diarrhée	26,4	2,7
	Nausée	45,1	1,5
	Sécheresse	10,9	0,2
	Reflux gastro-œsophagien pathologique	12,9	0,5
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale <sup>4</sup>	2,2	1,6
	Ascite	7,5	1,3
	Constipation	5,8	-
	Dysphagie	2,4	0,4
	Stomatite	2,4	-
	Flatulence	1,6	-
	Hypersécrétion salivaire	1,5	-
<b>Affections hépatobiliaires</b>			
Très fréquent	Hyperbilirubinémie	27,5	5,8
Peu fréquent	Hémorragie hépatique	0,2	0,2
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Très fréquent	Couleur des cheveux ou des poils modifiée	15,3	0,2
Fréquent	Éruption cutanée	12,7	1,6
Fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	1,3	-

Classe de systèmes d'organes / Catégorie de fréquence	Effets indésirables	Tous grades confondus %	Grades $\geq 3$ %
	Réaction de photosensibilité	1,1	-
	Hypopigmentation de la peau	1,1	-
	Prurit	2,9	-
	Alopécie	9,6	-
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			
Fréquent	Myalgie	2,0	-
	Arthralgie	1,8	-
	Mal de dos	1,1	-
	Spasmes musculaires	1,6	-
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë	2,0	0,9
	Augmentation de la créatinine sanguine	4,4	-
	Hématurie	1,1	-
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Très fréquent	Œdème <sup>5</sup>	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	-
<b>Investigations</b>			
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	-

<sup>1</sup> Hémorragie intracrânienne (y compris hémorragie cérébrale, hémorragie intracrânienne, hématome sous-dural, hématome cérébral)

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

<sup>3</sup> Hémorragie oculaire (y compris hémorragie oculaire, hémorragie rétinienne, hémorragie du vitré)

<sup>4</sup> Hémorragie gastro-intestinale (y compris, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gastro-intestinale supérieure, hémorragie rectale, méléna)

<sup>5</sup> 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  $\geq 3$  signalé

**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 $\geq 3$ %
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
Très fréquent	Thrombocytopénie*	46,8	23,0
	Anémie*	23,0	11,9
	Neutropénie*	21,4	19,0
Fréquent	Leucopénie*	8,7	2,4
<b>Affections psychiatriques</b>			
Fréquent	État confusionnel	1,6	-
<b>Affections du système nerveux</b>			
Très fréquent	Effet sur le goût*	15,9	0,8
	Trouble cognitif	11,9	1,6
Fréquent	Maux de tête	7,9	-
	Trouble de la mémoire*	5,6	-
	Étourdissement	5,6	-
	Neuropathie périphérique <sup>1</sup>	4,8	-
	Hémorragie intracrânienne <sup>2</sup>	2,4	0,8
<b>Affections oculaires</b>			
Fréquent	Augmentation de la production de larmes	6,3	-
<b>Affections cardiaques</b>			
Peu fréquent	Épanchement péricardique	0,8	-
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Fréquent	Épistaxis	5,6	-
	Épanchement pleural	2,4	-
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Très fréquent	Diarrhée	14,3	1,6
	Nausées	12,7	-
Fréquent	Vomissement*	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 <sup>3</sup>	2,4	1,6
<b>Affections hépatobiliaires</b>			
Fréquent	Hyperbilirubinémie*	7,9	0,8
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Très fréquent	Changements de couleur des cheveux	15,1	-
Fréquent	Éruption cutanée*	7,9	0,8
	Alopécie	7,1	-
Peu fréquent	Réaction de photosensibilité	0,8	-
<b>Affections rénales et urinaires</b>			
Peu fréquent	Lésion rénale aiguë*	0,8	-
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			
Fréquent	Arthralgie	4,8	0,8

Classe de systèmes d'organes / Catégorie de fréquence	Effets indésirables	Tous grades confondus %	Grades ≥ 3 %
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Très fréquent	Œdème <sup>4</sup>	69,8	4,8
	Fatigue*	18,3	2,4
Fréquent	Douleur	3,2	-
<b>Investigations</b>			
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
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>			
Fréquent	Contusion	3,2	-

<sup>1</sup> Neuropathie périphérique (y compris paresthésie, neuropathie périphérique, hypoesthésie)

<sup>2</sup> Hémorragie intracrânienne (y compris hémorragie intracrânienne, hématome sous-dural)

<sup>3</sup> Hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, méléna)

<sup>4</sup> 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

#### Description de certains effets indésirables

##### *Hémorragie intracrânienne*

##### *GIST non résécable 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 x 10<sup>9</sup>/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 ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/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 x 10<sup>9</sup>/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  $\geq 300$  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  $\geq 300$  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.

#### *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.

#### *GIST non résécable 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  $\geq 2$  étant survenu chez 11 % des 550 patients. Parmi les patients ayant présenté un effet cognitif de grade  $\geq 2$  (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  $\geq 65$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  (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  $\geq 65$  ans recevant une dose initiale de 200 mg une fois par jour.

#### *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  $\geq 65$  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  $\geq 3$  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  $\geq 65$  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 %).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

Aucun cas de surdosage n'a été signalé lors des études cliniques sur l'avapritinib. 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 (CI<sub>50</sub>) 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 de type sauvage.

Lors de tests cellulaires, l'avapritinib a inhibé l'auto-phosphorylation des mutations D816V de KIT et D842V de PDGFRA avec une CI<sub>50</sub> 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 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<sub>max</sub> de 899 ng/ml. Aucun effet sur la fréquence cardiaque ou la conduction cardiaque (intervalles PR, QRS et RR) n'a été observé.

#### Efficacité clinique et sécurité d'emploi

##### Études cliniques portant sur le GIST non résecable ou métastatique

L'efficacité et la sécurité d'emploi 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 tumorale dans les tumeurs solides) v1.1 modifiés pour les patients atteints de GIST non résecables 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 d'emploi.

#### Mutation D842V de PDGFRA

Au total, 38 patients atteints de GIST non résecables 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 résecable 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 5. 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 5. Résultats d'efficacité pour la mutation D842V de PDGFRA chez les patients atteints de GIST (étude NAVIGATOR)**

Paramètre d'efficacité	N = 38
<b>TRG selon mRECIST 1.1<sup>1</sup>, (%) (IC à 95 %)</b>	95 (82,3 ; 99,4)
<b>RC</b>	13
<b>RP</b>	82
<b>DR (mois), médiane (IC)</b>	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 tumorale dans les tumeurs solides version 1.1 modifiés pour les patients atteints de GIST non résecables ou métastatiques (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours v1.1 modifié) ; N = nombre de patients ; NE = non estimable ; TRG = taux de réponse globale ; RP = réponse partielle.

<sup>1</sup> Le 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 d'emploi d'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 évaluations de la moelle osseuse 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'évaluation du critère d'évaluation principal de l'efficacité était basée sur un total de 47 patients atteints d'AdvSM et évaluables 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 blancs, 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 6.

**Tableau 6. 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
<b>TRG<sup>1</sup> selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM, n (%) (intervalle de confiance à 95 %)</b>	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)
<b>Réponse selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM, catégorie, n (%)</b>				
<b>RC</b>	1 (2)	0	1 (3)	0
<b>RCh</b>	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
<b>RP</b>	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
<b>AC</b>	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
<b>DR<sup>2</sup> (mois), médiane (intervalle de confiance à 95 %)</b>	N = 28 NA (NE ; NE)	N = 5 NA (NE ; NE)	N = 19 NA (NE ; NE)	N = 4 NA (NE ; NE)
<b>Taux de DR à 12 mois, %</b>	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>Taux de DR à 24 mois, %</b>	85,6	NE	83,3	NE
<b>Délai jusqu'à la réponse (mois), médiane (min, max)</b>	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)
<b>Délai jusqu'à la RC/RCh (mois), médiane (min, max)</b>	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 rétablissement partiel de l'hémogramme dans le sang périphérique ; DR = durée de la réponse ; NE = non estimable ; NA = non atteint ; TRG = taux de réponse global ; RP = rémission partielle

<sup>1</sup> 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)

<sup>2</sup> 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  $\geq 50$  % 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  $\geq 50$  % de la tryptase sérique, dont 49,3 % avec une tryptase sérique réduite à  $< 20$  ng/ml ; 68,7 % des patients ont obtenu une diminution  $\geq 50$  % des MAF D816V de KIT dans le sang et 60,0 % des patients ont obtenu une réduction du volume de la rate  $\geq 35$  % par rapport à la référence.

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.

### 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  $\geq 65$  ans et ceux âgés de  $< 65$  ans.

### 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 (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/ml (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'ASC<sub>0-24</sub> 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.

## Absorption

Après l'administration de doses orales uniques d'avapritinib allant de 30 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 d'AdvSM est de 20 % inférieure à celle des patients atteints de GIST.

### *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 de distribution moyen de l'avapritinib à l'état d'équilibre ( $V_{ss}/F$ ) estimé dans la population est de 1 232 l à une masse corporelle maigre médiane de 56,8 kg.

## 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  $\mu$ Ci) de [ $^{14}$ C]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. Par rapport à l'avapritinib ( $CI_{50} = 4$  nM), les énantiomères BLU111207 ( $CI_{50} = 41,8$  nM) et BLU111208 ( $CI_{50} = 12,4$  nM) sont 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 CYP3A 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 et des patients atteints d'AdvSM, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'avapritinib était respectivement de 32 à 57 heures et de 20 à 39 heures.

La clairance apparente moyenne ( $CL/F$ ) de l'avapritinib estimée dans la population est de 16 l/h chez les patients atteints de GIST. La  $CL/F$  de l'avapritinib estimée dans la population est de 21,1 l/h chez les patients atteints d'AdvSM à l'instauration du traitement et est suivie d'un déclin dépendant du



temps pour atteindre 16 l/h après 15 jours. La variabilité inter-individuelle de la CL/F est de 42 % à l'état d'équilibre.

Après une dose orale unique d'environ 310 mg (~100 µCi) de [<sup>14</sup>C] avapritinib administrée à des sujets sains, 70 % de la dose radioactive a été récupérée dans les fèces et 18 % a été excrété 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 P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K et BSEP à des concentrations cliniquement pertinentes.

L'avapritinib est un inhibiteur P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K et BSEP *in vitro* (voir rubrique 4.5). *In vitro*, l'avapritinib n'a pas inhibé 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 menées chez les patients atteints de GIST prenant des agents réducteurs d'acide gastrique, 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 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<sub>max</sub> à l'état d'équilibre (+/- 5 %), tandis que l'utilisation concomitante d'IPP a entraîné une réduction d'environ 17 % de l'ASC et de la C<sub>max</sub>. 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 = 26) et asiatiques (N = 25) 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). La pharmacocinétique de l'avapritinib chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3,0 fois la LSN et toute valeur d'ASAT) n'a pas été étudiée.

#### *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 à doses répétées

L'avapritinib a été évalué lors d'études de toxicologie à doses répétées d'une durée maximale de 6 mois chez le rat et de 9 mois chez le chien. Les cas d'hémorragie du cerveau, d'hypospermatogenèse chez le chien et d'hémorragies ovariennes chez le rat n'étaient pas réversibles, avec une période de rétablissement de 2 mois.

Des études à doses répétées chez le chien ont indiqué une hémorragie et un œdème du plexus choroïde dans le cerveau à des doses  $\geq 0,4$  fois l'exposition chez l'Homme à la dose clinique quotidienne de 300 mg. Les rats ont manifesté des convulsions, qui étaient potentiellement secondaires à l'inhibition de Nav 1.2 à des expositions systémiques 8 fois plus élevées que l'exposition chez les patients à la dose clinique quotidienne de 300 mg. Cet effet n'a pas été observé chez le chien.

#### Génotoxicité/Carcinogénicité

L'avapritinib n'était pas mutagène *in vitro* dans le test de mutation bactérienne inverse (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 du micronoyau de moelle osseuse de 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. Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec l'avapritinib.

#### Toxicité pour la reproduction et le développement

Une étude 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. Les rats mâles ont reçu la dose 4 semaines avant l'accouplement et pendant l'accouplement, et les rats femelles 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 7<sup>e</sup> jour de la gestation. Aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été constaté. L'administration de 30 mg/kg/jour chez le rat a entraîné une ASC approximativement 9 fois plus élevée que l'exposition humaine à la dose de 300 mg.

L'avapritinib cloisonné dans les liquides séminaux atteignait jusqu'à 0,5 fois la concentration trouvée dans le plasma humain à la dose de 200 mg. Chez le rat femelle, on a observé une augmentation de pertes pré-implantatoires à la dose de 20 mg/kg/jour (12,6 fois l'exposition humaine à 200 mg) et des résorptions précoces aux doses  $\geq 10$  mg/kg (6,3 fois l'exposition humaine à 200 mg) ainsi qu'une diminution globale des embryons viables aux doses  $\geq 10$  mg/kg. Une dégénérescence kystique des corps jaunes et une mucification vaginale ont également été observées chez des rats femelles ayant reçu de l'avapritinib pendant une durée maximale de 6 mois à des doses supérieures ou égales à 3 mg/kg/jour (environ 3,0 fois l'exposition humaine basée sur l'ASC à la dose de 200 mg).

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) dans une étude de toxicité sur le développement embryono-fœtal chez le rat.

Dans les études de toxicologie à doses répétées, une réduction de la production de sperme et du poids des testicules a été observée chez les rats mâles, ainsi qu'une hypospermatogenèse chez les chiens ayant reçu de l'avapritinib à une exposition de 1 à 5 fois et 1 fois la dose humaine de 200 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

#### Enrobage du comprimé

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**

AYVAKYT 25 mg et 50 mg comprimés pelliculés  
3 ans

AYVAKYT 100 mg, 200 mg et 300 mg comprimés pelliculés  
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 doté d'une 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 d'un dessicant en boîte.

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 : 15 juillet 2022

## **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 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 :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
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.	Décembre 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 »).

##### 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.**

Soyez particulièrement prudent 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 et si vous prenez de la warfarine, du phénprocoumone ou un autre médicament qui fluidifie le sang pour prévenir la formation de caillots. 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 également 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 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 et allaitement**

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 de débuter 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 et les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins 1 mois 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 pendant toute la durée 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.

#### **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 influencer la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Soyez prudent, 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 effets indésirables, votre médecin peut 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 oubliée 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, flatulence (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 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 « AYVAKYT contient du sodium »).
  - L'enrobage du comprimé 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 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 titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

**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.**

Soyez particulièrement prudent 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 et si vous prenez de la warfarine, du phénprocoumone ou un autre médicament qui fluidifie le sang pour prévenir la formation de caillots. 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 essouffé(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 et allaitement**

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 de débiter 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 et les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins 1 mois 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 pendant toute la durée 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.

### **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 influencer la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Soyez prudent, 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 effets indésirables, votre médecin peut 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 oubliée 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, flatulence (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 »).
  - L'enrobage du comprimé 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 titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Τηλ/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001

E-mail : [MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

**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.**

Soyez particulièrement prudent 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 et si vous prenez de la warfarine, du phénprocoumone ou un autre médicament qui fluidifie le sang pour prévenir la formation de caillots. 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 et allaitement**

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 de débuter 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 et les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins 1 mois 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 pendant toute la durée 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.

### **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 conséquent, AYVAKYT peut influencer la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Soyez prudent, 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 effets indésirables, votre médecin peut 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 oubliée 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, flatulence (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, flatulence (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.
  - L'enrobage des comprimés 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 titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

Tel/ Tél/ Teĭl/ Tlf/ Τηλ/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001

E-mail : [MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

### **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.**

Soyez particulièrement prudent 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 et si vous prenez de la warfarine, du phénprocoumone ou un autre médicament qui fluidifie le sang pour prévenir la formation de caillots. 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 et allaitement**

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 de débuter 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 et les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins 1 mois 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 pendant toute la durée 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.

### **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 influencer la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Soyez prudent, 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 effets indésirables, votre médecin peut 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 oubliée 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 enrrouée
- 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, flatulence (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, flatulence (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.
  - L'enrobage des comprimés 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 titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

### **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.

Soyez particulièrement prudent 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 et si vous prenez de la warfarine, du phénprocoumone ou un autre médicament qui fluidifie le sang pour prévenir la formation de caillots. 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 et allaitement**

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 de débuter 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 et les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins 1 mois 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 pendant toute la durée 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.

#### 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 influencer la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Soyez prudent, 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 effets indésirables, votre médecin peut 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 oubliée 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, flatulence (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.
  - L'enrobage des comprimés 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 titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

### 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>.