

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrAYVAKYT®

Comprimés d'avapritinib

Comprimés, 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg, pour la voie orale

Agent antinéoplasique

**Fabriqué par :**

Blueprint Medicines Corporation  
45 Sidney Street  
Cambridge, MA 02139

Date d'autorisation initiale :  
18 septembre 2024

**Importé et distribué par :**

Medison Pharma Canada Inc.  
400, avenue University, bureau 154  
Toronto (Ontario)  
M5H 3Y9 Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 278913

AYVAKYT® et ses logos associés sont des marques de commerce de Blueprint Medicines Corporation.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose omise.....	7
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	11
7.1.3 Enfants .....	11
7.1.4 Personnes âgées .....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	14
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	15

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>16</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.4	Interactions médicament-médicament .....	17
9.5	Interactions médicament-aliment .....	21
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	21
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	21
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>22</b>
10.1	Mode d'action.....	22
10.2	Pharmacodynamie .....	22
10.3	Pharmacocinétique.....	22
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>24</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>24</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>25</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>25</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	25
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>28</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>28</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>30</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

AYVAKYT (comprimés d'avapritinib) est indiqué pour :

- le traitement de la mastocytose systémique avancée (MSAv) chez les patients adultes. La MSAv comprend la mastocytose systémique agressive (MSA), la mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (MS-ANH) et la leucémie à mastocytes (LM).

AYVAKYT n'est pas recommandé dans le traitement des patients dont la numération plaquettaire est inférieure à  $50 \times 10^9/L$  (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie intracrânienne](#)).

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées : Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes (voir 7.1.4 Personnes âgées).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

L'avapritinib est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

- Le traitement par AYVAKYT n'est pas recommandé chez les patients dont la numération plaquettaire est inférieure à  $50 \times 10^9/L$  (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie intracrânienne](#)).
- Éviter l'utilisation concomitante d'AYVAKYT et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A. Si l'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A ne peut être évitée, la posologie initiale d'AYVAKYT doit être réduite à 50 mg par voie orale, une fois par jour (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Une dose initiale d'AYVAKYT réduite à 100 mg par voie orale, une fois par jour, est recommandée en présence d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#)).

## 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

### Posologie recommandée

- La dose initiale recommandée d'AYVAKYT est de 200 mg par voie orale, une fois par jour. Poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

### Ajustement posologique

Les réductions de la dose et les ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables sont fournis au [Tableau 1](#) et au [Tableau 2](#).

**Tableau 1: Réductions de la dose d'AYVAKYT recommandées en cas d'effets indésirables chez les patients atteints de MSAv**

Réduction de la dose	Palier posologique
Première réduction de la dose	100 mg une fois par jour
Deuxième réduction de la dose	50 mg une fois par jour
Troisième réduction de la dose	25 mg une fois par jour

Cesser définitivement le traitement par AYVAKYT chez les patients atteints de MSAv qui sont incapables de tolérer une dose de 25 mg une fois par jour.

**Tableau 2: Ajustements posologiques recommandés pour AYVAKYT en cas d'effets indésirables chez les patients atteints de MSAv**

Effet indésirable	Sévérité*	Modification posologique
Hémorragie intracrânienne (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique</a> )	Tout grade	Cesser définitivement le traitement par AYVAKYT.
Effets cognitifs (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique</a> )	Grade 1	Poursuivre le traitement par AYVAKYT à la même dose ou à une dose réduite ou l'interrompre jusqu'au retour à l'état initial ou à la résolution. Reprendre à la même dose ou à une dose réduite.
	Grade 2 ou grade 3	Interrompre le traitement par AYVAKYT jusqu'au retour à l'état initial, à une régression au grade 1 ou à la résolution. Reprendre à la même dose ou à une dose réduite.
	Grade 4	Cesser définitivement le traitement par AYVAKYT.

Effet indésirable	Sévérité*	Modification posologique
Thrombocytopénie (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique</a> )	Numération plaquettaire < 50 × 10 <sup>9</sup> /L	Interrompre le traitement par AYVAKYT jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit ≥ 50 × 10 <sup>9</sup> /L, puis reprendre à une dose réduite (comme il est indiqué au Tableau 1). Si le nombre de plaquettes ne remonte pas à des valeurs ≥ 50 × 10 <sup>9</sup> /L, envisager l'administration de plaquettes.
Autres effets (voir <a href="#">8 EFFETS INDÉSIRABLES</a> )	Grade 3 ou grade 4	Interrompre le traitement par AYVAKYT jusqu'à ce que l'effet indésirable régresse à un grade 2 ou moins. Reprendre à la même dose ou à une dose réduite, selon le tableau clinique.

\* Sévérité définie selon les critères terminologiques courants pour les effets indésirables (CTCAE, pour *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (NCI), version 5.0.

## Populations particulières

### Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les enfants (voir [1.1 Enfants](#)).

### Personnes âgées

Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patients de 65 ans et plus (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### Insuffisance rénale

Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [ $Cl_{Cr}$ ] de 30 à 89 mL/min estimée au moyen de la formule de Cockcroft-Gault). La pharmacocinétique et l'innocuité d'AYVAKYT chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ( $Cl_{Cr}$  de 15 à 29 mL/min) ou de néphropathie terminale ( $Cl_{Cr}$  < 15 mL/min) n'ont pas été étudiées (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### Insuffisance hépatique

Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale inférieur ou égal à la limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'aspartate aminotransférase [AST] > LSN ou taux de bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la LSN et tout taux d'AST) ou modérée (taux de bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN et tout taux d'AST).

L'aire sous la courbe de la concentration du temps 0 à l'infini ( $ASC_{0-inf}$ ) pour l'avapritinib non lié a été 61 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) que chez les sujets sains appariés ayant une fonction hépatique normale. Une dose initiale réduite à 100 mg d'AYVAKYT par voie orale une fois par jour est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### 4.4 Administration

AYVAKYT est destiné à une administration par voie orale.

Prendre AYVAKYT par voie orale une fois par jour, à jeun (ne pas manger pendant au moins 2 heures avant et au moins 1 heure après la prise d'AYVAKYT).

Avaler les comprimés entiers avec un verre d'eau.

#### 4.5 Dose omise

Si une dose d'AYVAKYT est oubliée, le patient doit compenser la dose manquée sauf s'il reste moins de 8 heures avant la prochaine dose prévue.

En cas de vomissements après la prise d'une dose d'AYVAKYT, le patient ne doit pas prendre de dose additionnelle; il doit plutôt prendre la dose suivante à l'heure prévue.

### 5 SURDOSAGE

Peu de données ont été recueillies sur des cas de surdosage signalés durant les études cliniques sur AYVAKYT. La plus forte dose d'AYVAKYT évaluée cliniquement est celle de 600 mg par voie orale, une fois par jour.

Il n'existe aucun antidote connu pour un surdosage d'AYVAKYT. En cas de surdosage présumé, il faut interrompre l'administration d'AYVAKYT et instaurer des soins de soutien. Il faut surveiller étroitement le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet indésirable. Compte tenu du grand volume de distribution de l'avapritinib et de son taux élevé de liaison aux protéines (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)), il est peu probable que la dialyse en retire une quantité importante.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3: Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg	<i>Comprimé</i> : cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium  <i>Enrobage du comprimé</i> : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, talc  <i>Encre d'impression bleue (comprimés de 100 mg et de 200 mg)</i> : alcool butylique, alcool isopropylique, bleu FD&C n° 1/bleu brillant FCF, dioxyde de titane, gomme laque à 45 % (estérifiée à 20 %) dans l'éthanol, hydroxyde d'ammonium à 28 %, oxyde

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
		ferrosoferrique/oxyde de fer noir, propylène glycol

AYVAKYT est offert dans un flacon en polyéthylène de haute densité qui est muni d'un bouchon à l'épreuve des enfants, est scellé par induction au moyen d'un opercule d'aluminium et contient un dessiccatif en cartouche.

Chaque flacon renferme 30 comprimés pelliculés.

Comprimé de 25 mg : comprimé pelliculé blanc, rond, à texte gravé, portant les mentions « BLU » sur une face et « 25 » sur l'autre.

Comprimé de 50 mg : comprimé pelliculé blanc, rond, à texte gravé, portant les mentions « BLU » sur une face et « 50 » sur l'autre.

Comprimé de 100 mg : comprimé pelliculé blanc, rond, portant les mentions imprimées à l'encre bleue « BLU » sur une face et « 100 » sur l'autre.

Comprimé de 200 mg : comprimé pelliculé blanc, en forme de capsule, portant les mentions imprimées à l'encre bleue « BLU » sur une face et « 200 » sur l'autre.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### *Rétention liquidienne*

Chez les patients atteints de MSAv, des cas d'œdème localisé (œdème facial, périorbitaire, périphérique, pulmonaire, péricardique et/ou épanchement pleural) ou généralisé et d'ascite ont été observés à des fréquences pour le moins courantes. D'autres rares cas d'œdème localisé (œdème laryngé) ont été signalés. Par conséquent, il est recommandé d'examiner les patients à la recherche de ces effets indésirables en mesurant le poids et en évaluant les symptômes respiratoires sur une base régulière. Une prise de poids rapide inattendue ou des symptômes respiratoires indiquant une rétention liquidienne doivent faire l'objet d'une attention particulière; des soins de soutien et des mesures thérapeutiques appropriés, comme la prise de diurétiques, doivent être entrepris. En cas d'ascite, il est recommandé d'en évaluer l'étiologie.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

AYVAKYT pourrait causer des effets cognitifs qui pourraient altérer la capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines. Les patients qui présentent ces effets secondaires doivent redoubler de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines potentiellement dangereuses ou éviter de telles activités.



## Surveillance et épreuves de laboratoire

Chez les patients atteints de MSAv, la numération plaquettaire doit être vérifiée avant l'instauration du traitement.

- Après le début du traitement, la numération plaquettaire doit être surveillée toutes les 2 semaines pendant les 8 premières semaines sans égard à la numération plaquettaire initiale. Après 8 semaines de traitement, surveiller la numération plaquettaire toutes les 2 semaines (ou plus fréquemment selon le tableau clinique) si les valeurs sont inférieures à  $75 \times 10^9/L$ , une fois par mois si les valeurs sont entre 75 et  $100 \times 10^9/L$  et selon le tableau clinique si les valeurs sont au-delà de  $100 \times 10^9/L$ .
- Vérifier si les femmes aptes à procréer sont enceintes avant le début du traitement par AYAVAKIT.

## Neurologique

### Effets cognitifs

Des effets cognitifs peuvent survenir chez les patients recevant AYVAKYT (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des manifestations cognitives sont survenues chez 24 (19,0 %) des 126 patients qui ont reçu AYVAKYT à la dose initiale recommandée de 200 mg une fois par jour; ces manifestations étaient les suivantes : trouble cognitif chez 15 (11,9 %) patients, atteinte de la mémoire chez 7 (5,6 %) patients et état confusionnel chez 3 (2,4 %) patients. Parmi ces 24 patients, les manifestations ont été de grade 1 chez 14 (11,1 %) patients, de grade 2 chez 6 (4,8 %) patients et de grade 3 chez 4 (3,2 %) patients. Dans l'ensemble, le traitement a dû être interrompu chez 9 (7,1 %) patients atteints de MSAv qui recevaient AYVAKYT à la dose initiale recommandée de 200 mg par jour, la dose a dû être réduite chez 8 (6,3 %) patients et le traitement a dû être abandonné définitivement chez 2 (1,6 %) patients en raison d'un effet indésirable de nature cognitive.

Surveiller les patients à la recherche d'effets cognitifs et les aviser qu'ils doivent immédiatement informer leur professionnel de la santé si des symptômes cognitifs apparaissent ou s'aggravent. Selon la sévérité de l'effet, interrompre le traitement par AYVAKYT puis le reprendre à la même dose ou à une dose réduite après une amélioration, ou y mettre fin définitivement (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

### Hémorragie intracrânienne

Des hémorragies intracrâniennes (p. ex. hématome sous-dural, hémorragie intracrânienne et hémorragie cérébrale) ont été observées chez des patients atteints de MSAv qui ont reçu AYVAKYT au cours des essais cliniques. Des épisodes mortels sont survenus chez moins de 1 % des patients pour l'ensemble des doses. Les symptômes d'hémorragie intracrânienne peuvent comprendre les suivants : céphalée, nausées, vomissements, altérations de la vue ou état mental altéré.

Une thrombocytopénie sévère (numération plaquettaire  $< 50 \times 10^9/L$ ) a été associée à un risque accru d'hémorragie intracrânienne chez les patients qui reçoivent AYVAKYT. D'autres facteurs de risques peuvent comprendre des antécédents d'anévrisme vasculaire, d'hémorragie intracrânienne ou d'accident vasculaire cérébral dans l'année précédente et l'utilisation concomitante de médicaments anticoagulants.

Parmi les 126 patients atteints de MSAv qui recevaient la dose initiale recommandée de 200 mg une fois par jour, des hémorragies intracrâniennes sont survenues chez 3 (2,5 %) des 121 patients dont la numération plaquettaire était supérieure ou égale à  $50 \times 10^9/L$  avant le début du traitement, ainsi que

chez 1 des 5 patients dont la numération plaquettaire était inférieure à  $50 \times 10^9/L$  avant le début du traitement.

Surveiller étroitement les patients à la recherche de facteurs de risque d'hémorragie intracrânienne. Voir la section *Surveillance et épreuves de laboratoire* pour connaître les recommandations relatives à la surveillance de la numération plaquettaire.

L'utilisation d'AYVAKYT n'est pas recommandée chez les patients atteints de MSAv dont la numération plaquettaire initiale est inférieure à  $50 \times 10^9/L$  (voir [1 INDICATIONS](#)). Prendre en charge la numération plaquettaire inférieure à  $50 \times 10^9/L$  en interrompant temporairement le traitement par AYVAKYT et en réduisant la dose (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Une administration de plaquettes pourrait être requise. La thrombocytopénie a généralement été réversible lorsque le traitement par AYVAKYT a été poursuivi à une dose réduite ou a été interrompu. Aviser les patients de demander immédiatement de l'aide médicale en cas de signes ou de symptômes d'hémorragie intracrânienne. Cesser définitivement le traitement par AYVAKYT en cas d'hémorragie intracrânienne, quel qu'en soit le grade (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

- **Contraception**

AYVAKYT peut causer du tort au fœtus s'il est administré à une femme enceinte.

#### *Femmes*

Recommander aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par AYVAKYT et pendant au moins 6 semaines après la prise de la dose finale.

#### *Hommes*

Recommander aux hommes ayant des partenaires sexuelles aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par AYVAKYT et dans les 2 semaines suivant la prise de la dose finale.

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet d'AYVAKYT sur la fertilité chez l'humain. Aucun effet direct n'a été observé sur la fertilité des mâles et des femelles dans le cadre d'une étude combinée de la fertilité chez les mâles et les femelles et du développement embryonnaire précoce chez les rats. L'avapritinib peut compromettre la spermatogenèse et avoir un effet nocif sur le premier stade de l'embryogenèse. Une production de spermatozoïdes réduite et une diminution du poids des testicules ont été observées chez les rats ainsi qu'une hypospermatogenèse chez les chiens qui avaient reçu l'avapritinib à une exposition correspondant respectivement à 7,5 fois et à 1,2 fois celle de la dose de 200 mg chez l'humain.

- **Risque tératogène**

D'après les résultats d'études menées chez les animaux, AYVAKYT pourrait nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Chez les rats, l'avapritinib administré par voie orale durant la période d'organogenèse a été tératogène et embryotoxique à des expositions de quelque 6,3 fois l'exposition observée chez l'humain, d'après l'aire sous la courbe (ASC), à la dose de 200 mg. Si une patiente utilise AYVAKYT pendant une grossesse ou devient enceinte pendant son traitement par AYVAKYT, l'informer des risques pour le fœtus.

Recommander aux femmes et aux hommes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par AYVAKYT et pendant 6 semaines (femmes) ou 2 semaines (hommes) après la prise de la dose finale. Indiquer aux patientes de communiquer avec leur professionnel de la santé si elles deviennent ou pensent être devenues enceintes pendant qu'elles prennent AYVAKYT.

## **Appareil cutané**

### Réactions de photosensibilité

AYVAKYT peut provoquer des réactions de photosensibilité (voir [8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques](#)). Il faut aviser les patients d'éviter ou de réduire au minimum l'exposition directe au soleil et de prendre des mesures telles que le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire ayant un facteur de protection solaire (FPS) élevé durant le traitement par AYVAKYT et durant une semaine après la fin du traitement.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Faute de données recueillies chez des femmes enceintes exposées à AYVAKYT, il est impossible d'évaluer les risques. D'après les résultats d'études de la reproduction chez les animaux, AYVAKYT pourrait nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. L'avapritinib administré par voie orale à des rates gravides pendant la période d'organogenèse a été tératogène et embryotoxique à des expositions de quelque 6,3 fois l'exposition observée chez l'humain, d'après l'ASC, à la dose de 200 mg. Si une patiente utilise AYVAKYT pendant une grossesse ou devient enceinte pendant son traitement par AYVAKYT, l'informer des risques pour un fœtus.

Conseiller aux femmes aptes à procréer d'éviter toute grossesse pendant leur traitement par AYVAKYT.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Il n'existe pas de données concernant la sécrétion de l'avapritinib ou de ses métabolites dans le lait humain ni concernant ses effets sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait. En raison du risque d'effets indésirables de l'avapritinib chez les nourrissons allaités, conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par AYVAKYT ni dans les 2 semaines suivant la prise de la dose finale.

### **7.1.3 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité d'AYVAKYT chez les enfants n'ont pas été établies. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Parmi les 126 patients atteints de MSAv traités par AYVAKYT à la dose initiale de 200 mg par jour, 47 (37,3 %) patients étaient âgés de moins de 65 ans et 79 (62,7 %) de 65 ans et plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée chez les patients de 65 ans et plus par rapport aux patients plus jeunes, mais une sensibilité accrue aux effets indésirables chez les patients âgés ne peut être écartée.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'AYVAKYT a été évaluée chez 126 patients atteints de MSAv qui recevaient la dose initiale de 200 mg par jour dans le cadre des études EXPLORER et PATHFINDER. La durée médiane du traitement a été de 41 semaines.

Les effets indésirables, tous grades confondus, les plus fréquents (signalés chez au moins 20 % des patients) étaient les suivants : œdème périphérique (42,9 %), anémie (40,5 %), œdème périorbitaire (39,7 %), thrombocytopénie (39,7 %), diarrhée (27,8 %) et nausées (23,8 %). Les effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 les plus fréquents (chez au moins 5 % des patients) étaient les suivants : anémie (21,4 %), thrombocytopénie (18,3 %), neutropénie (16,7 %), baisse du nombre de neutrophiles (7,9 %) et baisse du nombre de plaquettes (6,3 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 48 (38,1 %) patients. Les effets indésirables graves signalés le plus souvent (chez au moins 1 % des patients) ont été un hématome sous-dural (3,2 %), une anémie (3,2 %), une ascite (2,4 %), un épanchement pleural (1,6 %), une insuffisance rénale aiguë (1,6 %), une hémorragie gastro-intestinale (1,6 %), une hémorragie intra-abdominale (1,6 %) et une hémorragie (1,6 %). Des effets indésirables mortels sont survenus chez 2,4 % des patients. Aucun effet indésirable particulier n'a mené au décès de plus d'un patient.

Un effet indésirable a motivé l'interruption du traitement chez 66,7 % des patients. Les effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose les plus fréquents (survenus chez plus de 3 % des patients) ont été les suivants : thrombocytopénie (17,5 %), neutropénie (11,1 %), anémie (6,3 %), trouble cognitif (6,3 %), baisse du nombre de neutrophiles (5,6 %), baisse du nombre de plaquettes (4,8 %), œdème périorbitaire (3,2 %) et baisse du nombre de leucocytes (3,2 %).

La dose a été réduite en raison d'un effet indésirable chez 72,2 % des patients. Les effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose les plus fréquents (survenus chez plus de 3 % des patients) ont été les suivants : thrombocytopénie (19,0 %), neutropénie (9,5 %), œdème périorbitaire (7,9 %), œdème périphérique (7,1 %), baisse du nombre de plaquettes (6,3 %), trouble cognitif (6,3 %), baisse du nombre de neutrophiles (5,6 %) et anémie (4,8 %).

Des effets indésirables ayant mené à l'abandon définitif du traitement par AYVAKYT sont survenus chez 23 (18,3 %) patients. Les effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement par AYVAKYT les plus fréquents (chez plus de 1 % des patients) ont été la thrombocytopénie et l'hématome sous-dural (2,4 % chacun).

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

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

Les effets indésirables observés chez les patients atteints de MSAv qui ont reçu la dose initiale de 200 mg par jour dans le cadre des études EXPLORER et PATHFINDER sont énumérés au [Tableau 4](#).

**Tableau 4: Effets indésirables signalés chez  $\geq 10\%$  des patients atteints de MSAv dans les études EXPLORER et PATHFINDER**

Effet indésirable	AYVAKYT (200 mg une fois par jour) N = 126	
	Tous grades confondus* %	Grade $\geq 3$ %
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Thrombocytopénie <sup>a</sup>	50,0	23,8
Anémie <sup>b</sup>	41,3	21,4
Neutropénie <sup>c</sup>	25,4	23,0
Leucopénie <sup>d</sup>	10,3	3,2
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Diarrhée	27,8	4,0
Nausées	23,8	0,8
Vomissements	19,0	2,4
Douleur abdominale <sup>e</sup>	15,1	0,8
Constipation	13,5	0
<b>Troubles généraux</b>		
Œdème <sup>f</sup>	77,8	5,6
Fatigue <sup>g</sup>	24,6	3,2
<b>Investigations</b>		
Poids augmenté	10,3	2,4
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	12,7	0,8
<b>Affections du système nerveux</b>		
Effets cognitifs <sup>h</sup>	19,0	3,2
Effets sur le goût <sup>i</sup>	18,3	0,8
Céphalées	15,1	0
Sensation vertigineuse	11,9	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Épistaxis	12,7	0
Dyspnée <sup>j</sup>	11,9	1,6
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Changement de couleur des cheveux ou des poils	15,1	0
Rash <sup>k</sup>	15,1	1,6
Prurit	12,7	0

\* Selon les critères terminologiques courants pour les effets indésirables (CTCAE, pour *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (NCI), versions 4.03 et 5.0; MedDRA, version 18.1.

<sup>a</sup> Thrombocytopénie comprenant thrombocytopénie et baisse du nombre de plaquettes.

<sup>b</sup> Anémie comprenant anémie, hémocrite diminué, hémoglobine diminuée et globules rouges diminués.

<sup>c</sup> Neutropénie comprenant neutropénie et baisse du nombre de neutrophiles.

<sup>d</sup> Leucopénie comprenant leucopénie et baisse du nombre de leucocytes.

<sup>e</sup> Douleur abdominale comprenant douleur abdominale, gêne abdominale et douleur abdominale haute.

<sup>f</sup> Œdème comprenant œdème périphérique, œdème facial, œdème, œdème périorbitaire, œdème conjonctival, œdème palpébral, œdème orbitaire, œdème généralisé, œdème localisé, enflure périphérique, gonflement oculaire, gonflement des lèvres et enflure du visage.

<sup>g</sup> Fatigue comprenant fatigue, asthénie, faiblesse musculaire et léthargie.

<sup>h</sup> Effets cognitifs comprenant atteinte de la mémoire, trouble cognitif, état de confusion, somnolence, délire, démence, désorientation et modification de l'état mental.

<sup>i</sup> Effets sur le goût comprenant dysgueusie et agueusie.

<sup>j</sup> Dyspnée comprenant dyspnée et dyspnée à l'effort.

<sup>k</sup> Rash comprenant rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculopapuleux et éruption prurigineuse.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables survenus chez < 10 % des patients atteints de MSAv qui recevaient la dose initiale de 200 mg par jour dans les études EXPLORER et PATHFINDER sont énumérés ci-après.

**Affections hématologiques et du système lymphatique :** tendance ecchymotique (3,2 %); diathèse hémorragique (2,4 %), leucocytose\* (2,4 %), lymphopénie\* (1,6 %)

**Affections cardiaques :** insuffisance cardiaque (1,6 %)

**Affections de l'oreille et du labyrinthe :** vertige (3,2 %), surdité (1,6 %)

**Affections oculaires :** augmentation de la sécrétion lacrymale (6,3 %), hémorragie oculaire\* (4,0 %), vision trouble (2,4 %), hémorragie conjonctivale (2,4 %), sécheresse\* (1,6 %), hyperémie oculaire (1,6 %), érythème de la paupière (1,6 %), corps flottants du vitré (1,6 %)

**Affections gastro-intestinales :** sécheresse\* (5,6 %), hémorragie gastro-intestinale (5,6 %), hernie inguinale (3,2 %), caries dentaires (1,6 %), hémorragie intra-abdominale (1,6 %), pyalisme (1,6 %)

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** pyrexie (5,6 %), douleur (4,8 %), douleur thoracique non cardiaque (4,0 %), troubles de la démarche (3,2 %), sensation d'état anormal (2,4 %), tuméfaction articulaire (1,6 %), malaise (1,6 %), kyste (1,6 %)

**Affections hépatobiliaires :** lithiase biliaire (1,6 %)

**Infections et infestations :** infection des voies urinaires (6,3 %), conjonctivite (3,2 %), zona (3,2 %), sinusite (3,2 %), cellulite (2,4 %), candidose orale (2,4 %), gastroentérite (2,4 %), herpès buccal (2,4 %), pneumonie\* (2,4 %), cystite (1,6 %), diverticulite (1,6 %), rhinopharyngite (1,6 %), infection de l'appareil respiratoire (1,6 %)

**Lésions, empoisonnement et complications d'intervention :** chute (5,6 %), contusion (4,8 %), hématome (3,2 %), douleur lors d'une intervention (2,4 %), déchirure (2,4 %), hémorragie postintervention (2,4 %), abrasion cutanée (1,6 %), hématome traumatique (1,6 %)

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** appétit diminué (6,3 %), déshydratation (2,4 %), surcharge liquidienne (1,6 %), goutte (1,6 %)

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** extrémités douloureuses (9,5 %), douleur osseuse (4,8 %), dorsalgie (4,0 %), contractures musculaires (3,2 %), myalgie (3,2 %), douleur musculosquelettique (2,4 %), raideur musculosquelettique (2,4 %), cervicalgie (1,6 %), raideur articulaire (1,6 %)

**Affections du système nerveux :** neuropathie périphérique\* (9,5 %), hémorragie intracrânienne\* (3,2 %), détérioration mentale\* (3,2 %), trouble de la parole\* (3,2 %), syndrome des jambes sans repos (2,4 %), syncope (2,4 %), aphasie (1,6 %), trouble de l'équilibre (1,6 %), sensation vertigineuse posturale (1,6 %), tremblement (1,6 %)

**Affections psychiatriques :** insomnie (8,7 %), dépression\* (4,0 %), irritabilité (1,6 %), diminution de la libido (1,6 %), trouble du sommeil (1,6 %)

**Affections du rein et des voies urinaires :** insuffisance rénale aiguë\* (4,8 %), insuffisance rénale chronique (3,2 %), hématurie\* (2,4 %), dysurie (1,6 %), pollakiurie (1,6 %), néphrolithiase (1,6 %), incontinence urinaire (1,6 %)

**Affections des organes de reproduction et du sein :** œdème scrotal (1,6 %)

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** épanchement pleural (6,3 %), infection des voies aériennes supérieures (5,6 %), toux\* (4,8 %), hémoptysie (1,6 %), congestion nasale (1,6 %), douleur oropharyngée (1,6 %), pneumothorax (1,6 %), hypertension pulmonaire (1,6 %), œdème pulmonaire (1,6 %), rhinorrhée (1,6 %), irritation de la gorge (1,6 %)

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** alopecie (7,9 %), sueurs nocturnes (4,0 %), pétéchie (3,2 %), hyperhidrose (2,4 %), prurit généralisé (2,4 %), bulle hémorragique (1,6 %), dermite de contact (1,6 %), sécheresse\* (1,6 %), érythème (1,6 %), hémorragie cutanée (1,6 %), lésion de la peau (1,6 %), réaction de photosensibilité (0,8 %)

**Affections vasculaires :** bouffée congestive (6,3 %), hypertension\* (5,6 %), hypotension (4,8 %), bouffée de chaleur (2,4 %), hémorragie (1,6 %)

\*Comprend des termes groupés représentant des concepts médicaux similaires.

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

##### Conclusions de l'essai clinique

Le [Tableau 5](#) résume les anomalies des résultats aux épreuves de laboratoire observées chez les patients atteints de MSAv qui ont reçu la dose initiale recommandée de 200 mg une fois par jour dans les études EXPLORER et PATHFINDER.

Les anomalies de grade  $\geq 3$  souvent décelées (fréquence  $\geq 10$  %) aux épreuves de laboratoire ont été une baisse du nombre de plaquettes, une baisse du taux d'hémoglobine, une baisse du nombre de neutrophiles, une baisse du nombre de lymphocytes et une baisse du nombre de leucocytes.

**Tableau 5: Anomalies des résultats aux épreuves de laboratoire (fréquence  $\geq 10$  %) s'étant aggravées par rapport aux valeurs initiales chez les patients atteints de MSAv dans les études EXPLORER et PATHFINDER**

Anomalie des résultats aux épreuves de laboratoire	AYVAKYT (200 mg une fois par jour) N = 126 <sup>a</sup>	
	Tous grades confondus (%)	Grade $\geq 3$ (%)
<b>Hématologie</b>		
Baisse du nombre de plaquettes	68	25
Baisse du taux d'hémoglobine	65	25
Baisse du nombre de neutrophiles	57	25

Anomalie des résultats aux épreuves de laboratoire	AYVAKYT (200 mg une fois par jour) N = 126 <sup>a</sup>	
	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)
Baisse du nombre de leucocytes	57	12
Baisse du nombre de lymphocytes	49	17
Prolongation du temps de céphaline activée	13	< 1
<b>Biochimie</b>		
Baisse du taux de calcium	53	2
Baisse du taux de phosphate	48	5
Hausse du taux de bilirubine	44	6
Hausse du taux d'AST	39	< 1
Hausse du taux de créatinine	35	2
Hausse du taux de phosphatase alcaline	32	6
Baisse du taux de potassium	24	6
Baisse du taux d'albumine	22	3
Hausse du taux d'ALT	18	< 1
Baisse du taux de sodium	16	< 1
Baisse du taux de magnésium	16	< 1
Hausse du taux de potassium	11	0

<sup>a</sup> Le dénominateur utilisé pour le calcul du taux variait de 122 à 125 en fonction du nombre de patients pour lesquels on disposait d'une valeur initiale et d'au moins une valeur mesurée après le début du traitement.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

#### Inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A

L'administration concomitante d'AYVAKYT et d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A augmente les concentrations plasmatiques d'avapritinib (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)), ce qui pourrait accroître la fréquence et la sévérité des effets indésirables d'AYVAKYT. Éviter d'administrer AYVAKYT avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A. Si l'administration concomitante d'AYVAKYT et d'un inhibiteur modéré du CYP3A ne peut être évitée, réduire la dose d'AYVAKYT (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### Inducteurs puissants et modérés du CYP3A

L'administration concomitante d'AYVAKYT et d'un inducteur puissant ou modéré du CYP3A diminue les concentrations plasmatiques d'avapritinib (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)), ce qui pourrait réduire l'efficacité d'AYVAKYT. Éviter d'administrer AYVAKYT en concomitance avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A.



### Substrats du CYP

L'avapritinib est un inhibiteur dont les effets dépendent du temps et un inducteur du CYP3A aux concentrations cliniquement pertinentes. L'avapritinib est aussi un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C9. Le M499, un métabolite de l'avapritinib, est un inhibiteur des isoenzymes CYP3A, CYP2C8 et CYP2C9 aux concentrations cliniquement pertinentes. La prudence s'impose lorsque AYVAKYT est utilisé en concomitance avec des substrats du CYP3A et du CYP2C9 sensibles, car leurs concentrations plasmatiques pourraient être modifiées.

### Substrats de transporteurs

*In vitro*, l'avapritinib est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP, de MATE1, de MATE2-K et de la BSEP. L'avapritinib est donc susceptible d'augmenter les concentrations des substrats de ces transporteurs en cas d'administration concomitante.

## **9.4 Interactions médicament-médicament**

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 6: Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

[Dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<b>Effets d'autres médicaments sur l'avapritinib</b>			
<p>Inhibiteurs puissants du CYP3A (comme : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, télithromycine, cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, conivaptan, hyponatrémie, bocéprévir, pamplemousse ou jus de pamplemousse)</p> <p>Inhibiteurs modérés du CYP3A (comme : érythromycine, fluconazole, crizotinib, dronédarone, imatinib, diltiazem)</p>	EC	L'administration concomitante d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, (200 mg 2 fois par jour le jour 1 puis 200 mg 1 fois par jour pendant 13 jours) et d'une dose unique de 200 mg d'AYVAKYT le jour 4 chez des sujets en santé a augmenté la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de l'avapritinib de 38 % et l'aire sous la courbe de sa concentration en fonction du temps ( $ASC_{0-inf}$ ) de 321 % par rapport aux valeurs mesurées avec une dose de 200 mg d'AYVAKYT utilisé seul.	<p>L'administration concomitante d'AYVAKYT et d'un inhibiteur puissant du CYP3A a augmenté la concentration plasmatique de l'avapritinib et pourrait entraîner plus d'effets indésirables.</p> <p>Éviter l'administration concomitante d'AYVAKYT et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A, y compris le pamplemousse ou le jus de pamplemousse (voir <a href="#">9.5 Interactions médicament-aliment</a>). Si l'emploi concomitant avec un inhibiteur modéré du CYP3A ne peut être évité, la dose initiale d'AYVAKYT doit être réduite à 50 mg une fois par jour (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a>).</p>
	T	D'après une modélisation et une simulation pharmacocinétiques fondées sur la physiologie, l'administration concomitante d'AYVAKYT à 300 mg 1 fois par jour et d'itraconazole à 200 mg 1 fois par jour devrait augmenter l' $ASC_{tau}$ de l'avapritinib de 600 % (valeur prédite) à l'état d'équilibre.	
	T	D'après une modélisation et une simulation pharmacocinétiques fondées sur la physiologie, l'administration concomitante d'AYVAKYT à 300 mg 1 fois par jour et de fluconazole à 200 mg 1 fois par jour (un inhibiteur modéré du CYP3A) devrait augmenter l' $ASC_{tau}$ de l'avapritinib de 205 % (valeur prédite) à l'état d'équilibre.	

<b>[Dénomination commune]</b>	<b>Source des données</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
<p>Inducteurs puissants du CYP3A (comme : carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis, phénobarbital)</p> <p>Inducteurs modérés du CYP3A (comme : bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, dabrafénib)</p>	EC	L'administration concomitante de rifampine, un inducteur puissant du CYP3A, (600 mg 1 fois par jour pendant 18 jours) et d'une dose unique de 400 mg d'AYVAKYT le jour 9 chez des sujets en santé a diminué la $C_{max}$ et l' $ASC_{0-inf}$ de l'avapritinib de 74 % et de 92 %, respectivement.	L'administration concomitante d'AYVAKYT et d'un inducteur puissant du CYP3A a diminué la concentration plasmatique de l'avapritinib, ce qui pourrait réduire l'efficacité d'AYVAKYT. Éviter d'administrer AYVAKYT en concomitance avec des inducteurs puissants et modérés du CYP3A, notamment le millepertuis.
	T	D'après une modélisation et une simulation pharmacocinétiques fondées sur la physiologie, la diminution de l' $ASC_{tau}$ de l'avapritinib à 300 mg 1 fois par jour est estimée à 62 % à l'état d'équilibre en cas d'administration concomitante avec un inducteur modéré du CYP3A (éfavirenz).	

[Dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<b>Effets de l'avapritinib sur d'autres médicaments</b>			
Substrats du CYP (comme : alfentanil, simvastatine, atazanavir, midazolam, sirolimus, tacrolimus, warfarine)	T	Des études <i>in vitro</i> ont indiqué que l'avapritinib est un inhibiteur dont les effets dépendent du temps et un inducteur du CYP3A aux concentrations cliniquement pertinentes. L'avapritinib est aussi un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C9.  Le M499, un métabolite de l'avapritinib, est un inhibiteur des isoenzymes CYP3A, CYP2C8 et CYP2C9 aux concentrations cliniquement pertinentes.	L'avapritinib a un effet inhibiteur dépendant du temps sur le CYP3A et est un inducteur du CYP3A <i>in vitro</i> . La prudence s'impose lorsque AYVAKYT est utilisé en concomitance avec des substrats du CYP3A sensibles, car leurs concentrations plasmatiques pourraient être modifiées.  L'administration d'AYVAKYT en concomitance avec des substrats de la CYP2C9, p. ex. la warfarine, pourrait augmenter leurs concentrations plasmatiques. La prudence s'impose lorsque AYVAKYT est utilisé en concomitance avec des substrats de l'isoenzyme CYP2C9.
Substrats de transporteurs	T	<i>In vitro</i> , l'avapritinib est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP, de MATE1, de MATE2-K et de la BSEP.	L'avapritinib peut augmenter les concentrations des substrats de P-gp, de BCRP, de MATE1, de MATE2-K et de BSEP administrés en concomitance.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

## **Effets d'autres médicaments sur l'avapritinib**

### Agents réducteurs de l'acidité gastrique

D'après une analyse pharmacocinétique de population et une analyse pharmacocinétique non compartimentale, aucune différence cliniquement pertinente dans les paramètres pharmacocinétiques de l'avapritinib n'a été décelée lorsque celui-ci a été administré en concomitance avec des agents réducteurs de l'acidité gastrique.

### **Effet des transporteurs sur l'avapritinib**

D'après des études *in vitro*, l'avapritinib n'est pas un substrat de la P-gp, de la BCRP, de l'OAT1, de l'OAT3, de l'OCT1, de l'OCT2, de l'OAT1P1B1, de l'OAT1P1B3, de MATE1, de MATE2-K et de la BSEP aux concentrations cliniquement pertinentes.

## **Effets de l'avapritinib sur d'autres médicaments**

### Substrats du CYP

D'après des études *in vitro*, l'avapritinib n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes. L'avapritinib n'est pas un inducteur des isoenzymes CYP1A2 ou CYP2B6. Le M499, un métabolite de l'avapritinib, n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 ou CYP2D6 aux concentrations cliniquement pertinentes.

### Substrats de transporteurs

D'après des études *in vitro*, l'avapritinib ne devrait pas inhiber l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OAT1, l'OAT3, l'OCT1 ou l'OCT2 aux concentrations cliniquement pertinentes.

## **9.5 Interactions médicament-aliment**

La concentration maximale ( $C_{max}$ ) et l' $ASC_{0-inf}$  de l'avapritinib ont augmenté de 59 % et de 29 %, respectivement, chez des sujets en santé ayant pris AYVAKYT après un repas riche en matières grasses (environ 909 calories, 58 grammes de glucides, 56 grammes de lipides et 43 grammes de protéines) comparativement aux valeurs de  $C_{max}$  et d' $ASC_{0-inf}$  mesurées après un jeûne d'une nuit.

Il est recommandé d'administrer AYVAKYT à jeun.

Éviter l'administration concomitante d'AYVAKYT et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A, tels que le pamplemousse ou le jus de pamplemousse (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Éviter l'administration d'AYVAKYT en concomitance avec des inducteurs puissants et modérés des CYP3A, notamment avec le millepertuis (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

L'avapritinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui cible les kinases mutantes KIT D816V et PDGFRA D842 et une multitude de kinases avec mutations sur les exons 11, 11/17 et 17 du gène KIT, à des concentrations inhibitrices médianes (Cl<sub>50</sub>) inférieures à 28 nM dans les épreuves biochimiques. L'activation constitutive des récepteurs à activité tyrosine kinase KIT et PDGFRA intervient dans la pathogenèse de plusieurs cancers et de maladies hématologiques rares.

Dans des épreuves cellulaires, l'avapritinib a inhibé l'autophosphorylation de KIT D816V et de PDGFRA D842V à des Cl<sub>50</sub> respectives de 4 nM et de 30 nM et a été moins puissant contre le gène KIT de type sauvage. De plus, l'avapritinib a inhibé la prolifération dans des lignées cellulaires de mutants KIT, y compris une lignée cellulaire de mastocytome murin et une lignée cellulaire de leucémie à mastocytes humaine.

L'avapritinib a également exercé une activité inhibitrice de la croissance dans un modèle de xénotransgreffe de mastocytome murin avec mutation sur l'exon 17 du gène KIT.

### 10.2 Pharmacodynamie

#### Électrophysiologie cardiaque

Le pouvoir d'allongement de l'intervalle QT par l'avapritinib a été évalué dans le cadre d'une analyse de pharmacocinétique-pharmacodynamie de 27 patients ayant reçu AYWAKYT à une dose initiale de 300 ou de 400 mg une fois par jour dans le cadre d'une étude ouverte à un seul groupe chez des patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale. Des allongements moyens importants de l'intervalle QTc par rapport au départ (c.-à-d. > 20 ms) n'étaient pas prévus pour la C<sub>max</sub> moyenne de 899 ng/mL à l'état d'équilibre signalée.

### 10.3 Pharmacocinétique

Après l'administration de doses répétées d'AYVAKYT, l'exposition générale (C<sub>max</sub> et ASC) à l'avapritinib a été à peu près proportionnelle à la dose sur la gamme posologique de 30 à 400 mg une fois par jour. Les concentrations d'avapritinib à l'état d'équilibre ont été atteintes en 15 jours d'administration quotidienne. Les paramètres pharmacocinétiques avec le schéma posologique recommandé de 200 mg une fois par jour sont décrits au [Tableau 7](#).

**Tableau 7: Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'AYVAKYT chez des patients atteints de MSAv recevant 200 mg une fois par jour**

	C <sub>max</sub> , état d'équilibre (ng/mL) Moyenne géométrique (CV en %)	T <sub>max</sub> , état d'équilibre (h) Médiane (min.-max.)	ASC <sub>0-24</sub> , état d'équilibre (hr*ng/mL) Moyenne géométrique (CV en %)	CL, état d'équilibre/F (L/h) Moyenne géométrique (CV en %)	Vz/F <sup>a</sup> (L) Moyenne géométrique (CV en %)	t <sub>1/2</sub> <sup>a</sup> (h) Médiane (min.-max.)
<b>200 mg une fois par jour à l'état d'équilibre Moyenne</b>	377 (62 %, n = 18)	4,03 (1,05-8,00, n = 18)	6600 (54 %, n = 16)	29,7 (104 %, n = 7)	1780 (36,3 %, n = 12)	39,4 (17,5-53,0, n = 12)

<sup>a</sup> Le  $V_z/F$  et le  $t_{1/2}$  ont été estimés après l'administration d'une dose unique d'AYVAKYT aux patients atteints de MSAv.

### **Absorption**

Le temps d'obtention de la concentration maximale ( $T_{max}$ ) médian allait de 2 à 4 heures après l'administration de doses uniques de 30 mg à 400 mg d'avapritinib chez des patients atteints de MSAv.

### Effet des aliments

La  $C_{max}$  de l'avapritinib a augmenté de 59 % et l' $ASC_{0-inf}$ , de 29 % lorsque AYVAKYT a été pris avec un repas à forte teneur en calories et en matières grasses (environ 909 calories, 58 grammes de glucides, 56 grammes de lipides et 43 grammes de protéines) comparativement aux valeurs mesurées chez des sujets à jeun.

### **Distribution**

L'avapritinib est lié à 98,8 % aux protéines plasmatiques humaines *in vitro*, et la liaison ne dépend pas de la concentration. Le rapport sang:plasma est de 0,95. Le volume de distribution apparent ( $V_z/F$ ) moyen (coefficient de variation [CV] en pourcentage) de l'avapritinib après la prise d'une dose unique de 200 mg par voie orale a été de 1900 L (43 %) chez les patients atteints de MSAv.

### **Métabolisme**

L'avapritinib est métabolisé principalement par les isoenzymes CYP3A4, CYP3A5 et, dans une moindre mesure, CYP2C9 *in vitro*. Après l'administration par voie orale d'une dose unique d'environ 310 mg d'avapritinib radiomarqué à des sujets en santé, l'avapritinib intact (49 %) et ses métabolites M690 (hydroxy-glucuronide; 35 %) et M499 (produit de désamination oxydative; 14 %) ont été les composés circulants majoritaires. La formation du glucuronide M690 est catalysée principalement par l'UGT1A3. Après l'administration par voie orale d'AYVAKYT à 200 mg une fois par jour chez des patients atteints de MSAv, les ASC à l'état d'équilibre des énantiomères constitutifs du M499 (BLU111207 et BLU111208) sont d'environ 21 % et 26 % de l'ASC de l'avapritinib. Comparativement à l'avapritinib ( $CI_{50} = 4$  nM), le BLU111207 ( $CI_{50} = 41,8$  nM) et le BLU111208 ( $CI_{50} = 12,4$  nM) sont 10,5 et 3,1 fois moins puissants contre KIT D816V *in vitro*. Le M499 est peu susceptible de contribuer à l'efficacité de l'avapritinib à la dose recommandée.

### **Élimination**

Après l'administration par voie orale de doses uniques d'AYVAKYT variant de 30 à 400 mg, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'avapritinib a été de 20 à 39 heures chez les patients atteints de MSAv. La clairance apparente moyenne (CV en pourcentage) de l'avapritinib oral à l'état d'équilibre a été de 40,3 L/h (86,0 %) à la dose de 200 mg chez les patients atteints de MSAv.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique d'environ 310 mg (~100  $\mu$ Ci) de [<sup>14</sup>C]avapritinib à des sujets en santé, 70 % de la dose radioactive a été récupérée dans les fèces et 18 %, dans l'urine. L'avapritinib intact représentait 11 % et 0,23 % de la dose radioactive excrétée dans les fèces et dans l'urine, respectivement.

### **Populations particulières et états pathologiques**

Les analyses de pharmacocinétique de population indiquent que l'âge (18 à 90 ans), le poids corporel (39,5 à 156 kg), la race (Blancs, Noirs ou Asiatiques) et le sexe n'ont pas d'effet cliniquement important sur la pharmacocinétique de l'avapritinib.

- **Insuffisance hépatique** : Comme l'élimination par le foie est une importante voie d'excrétion pour l'avapritinib, une insuffisance hépatique peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues d'avapritinib. D'après une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance de l'avapritinib a été similaire chez 72 sujets présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale  $\leq$  LSN et taux d'AST  $>$  LSN ou taux de bilirubine totale  $>$  1 à 1,5 fois la LSN et tout taux d'AST), 13 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale  $>$  1,5 à 3,0 fois la LSN et tout taux d'AST) et 402 sujets ayant une fonction hépatique normale (taux de bilirubine totale et d'AST  $\leq$  LSN). Dans le cadre d'une étude clinique sur l'insuffisance hépatique sévère après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg d'avapritinib, l'ASC<sub>0-inf</sub> moyenne de l'avapritinib non lié a été 61 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) que chez les sujets appariés en santé ayant une fonction hépatique normale. Une dose initiale réduite est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance rénale** : D'après une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance de l'avapritinib a été similaire chez 136 sujets présentant une insuffisance rénale légère ( $Cl_{Cr}$  de 60 à 89 mL/min; estimation selon la formule Cockcroft-Gault), 52 sujets présentant une insuffisance rénale modérée ( $Cl_{Cr}$  de 30 à 59 mL/min) et 298 sujets ayant une fonction rénale normale ( $Cl_{Cr} \geq 90$  mL/min), ce qui tend à démontrer qu'aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La pharmacocinétique de l'avapritinib chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ( $Cl_{Cr}$  de 15 à 29 mL/min) ou de néphropathie terminale ( $Cl_{Cr} < 15$  mL/min) n'a pas été étudiée.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver AYVAKYT à la température ambiante (15 à 30 °C) dans le contenant/dispositif de fermeture d'origine.

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

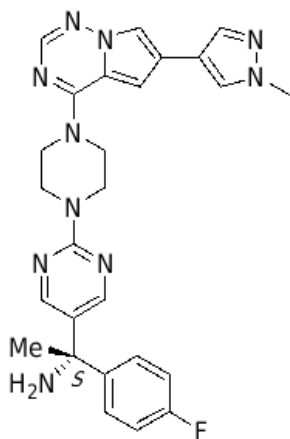
#### Substance pharmaceutique

Nom propre/dénomination commune : avapritinib

Nom chimique : (S)-1-(4-fluorophényl)-1-(2-(4-(6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)pipérazin-yl)pyrimidin-5-yl)éthan-1-amine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>10</sub>, et poids moléculaire de 498,57 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La solubilité de l'avapritinib dans une solution d'acide chlorhydrique (HCl) à 0,1 N (pH de 1,0) et dans des solutions tampons à des pH de 2,5, de 4,0 et de 7,0 (à 25 °C) est de 3,64 mg/mL, de 0,14 mg/mL, de 0,07 mg/mL et de moins de 0,001 mg/mL, respectivement, ce qui indique que la solubilité diminue lorsque le pH augmente.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

##### Mastocytose systémique avancée (MSAv)

Tableau 8: Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la MSAv

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
EXPLORER (BLU-285-2101; NCT02561988)	Essai clinique multicentrique ouvert à un seul groupe mené auprès d'adultes atteints de MSAv et	Orale; dose de 30 à 400 mg une fois par jour	Patients atteints de MSAv évaluable par une analyse centrale traités par	66,5 ans (31 à 88)	Femmes : 33 Hommes : 55

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
	d'autres cancers myéloïdes récidivants ou réfractaires		la dose initiale de 200 mg une fois par jour : 16		
PATHFINDER (BLU-285-2202; NCT03580655)	Essai clinique multicentrique ouvert à un seul groupe mené auprès d'adultes atteints de MSAv	Orale; dose de 200 mg une fois par jour	Patients atteints de MSAv évaluable par une analyse centrale traités par la dose initiale de 200 mg une fois par jour : 72		

L'efficacité d'AYVAKYT a été démontrée par EXPLORER et PATHFINDER, deux essais cliniques multicentriques ouverts à groupe unique. Les patients ayant une réponse évaluable devaient avoir reçu un diagnostic de MSAv confirmée selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et jugée évaluable à l'aide des critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM (International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment & European Competence Network on Mastocytosis) au départ, après une vérification par un comité central indépendant, avoir reçu au moins une dose d'AYVAKYT, avoir subi au moins deux évaluations de la moelle osseuse après le début de l'étude et avoir participé à l'étude pendant au moins 24 semaines ou avoir eu une visite de fin d'étude. Les patients admissibles devaient avoir un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 à 3.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse globale (TRG) selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM, déterminé par le comité central chez 88 patients atteints de MSAv participant aux études EXPLORER et PATHFINDER, dont la réponse était évaluable et dont le traitement avait été instauré à une dose de 200 mg une fois par jour.

La durée de la réponse, le délai avant l'obtention d'une réponse et les variations des mesures individuelles de la charge mastocytaire étaient d'autres paramètres d'évaluation de l'efficacité. La durée médiane du suivi pour ces patients était de 15,4 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 13,9 à 17,2 mois).

Les caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'analyse principale de l'efficacité étaient les suivantes : âge médian de 68 ans (tranche : 31 à 88 ans), 63 % étaient de sexe masculin, 90 % étaient de race blanche, 67 % avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1, 33 % avaient un indice

fonctionnel ECOG de 2 ou de 3, 50 % suivaient une corticothérapie pour une mastocytose systémique au départ, 89 % étaient porteurs d'une mutation D816V, 64 % avaient déjà reçu un traitement antinéoplasique et 50 % avaient déjà été traités par la midostaurine. L'infiltration médiane de la moelle osseuse par les mastocytes était de 40 %, le taux médian de tryptase sérique était de 204,50 ng/mL, la numération plaquettaire était  $\geq 50 \times 10^9/L$  chez 91 % des patients avant le début du traitement, et la fraction médiane d'allèle mutant KIT D816V était de 10 %.

Le **Tableau 9** résume les résultats sur l'efficacité chez les patients atteints de MSAv inscrits à EXPLORER et à PATHFINDER qui ont reçu AYVAKYT à une dose initiale de 200 mg une fois par jour.

**Tableau 9: Résultats des études EXPLORER et PATHFINDER chez les patients atteints de MSAv, selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM**

Paramètre d'efficacité	Tous les patients atteints de MSAv évaluable N = 88	Patients atteints de MSA N = 13	Patients atteints de MS-ANH N = 57	Patients atteints de LM N = 18
TRG <sup>a</sup> , n (%) (IC à 95 %) <sup>a</sup>	60 (68,2) (57,4; 77,7)	9 (69,2) (38,6; 90,9)	42 (73,7) (60,3; 84,5)	9 (50,0) (26,0; 74,0)
RC, n (%)	4 (4,5)	1 (7,7)	3 (5,3)	0
RCh, n (%)	12 (13,6)	3 (23,1)	9 (15,8)	0
RP, n (%)	39 (44,3)	5 (38,5)	26 (45,6)	8 (44,4)
AC, n (%)	5 (5,7)	0	4 (7,0)	1 (5,6)
DR <sup>b</sup> médiane en mois (IC à 95 %)	N = 60 NE (NE; NE)	N = 9 NE (NE; NE)	N = 42 NE (NE; NE)	N = 9 NE (21,6; NE)

Abréviations : AC = amélioration clinique; DR = durée de la réponse; IC = intervalle de confiance; IWG-MRT-ECNM = international working group-myeloproliferative neoplasms research and treatment-European competence network on mastocytosis; LM = leucémie à mastocytes; MS-ANH = mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique; MSA = mastocytose systémique agressive; NE = non estimable; RC = rémission complète; RCh = rémission complète avec rétablissement partiel des numérations globulaires périphériques; RP = rémission partielle; TRG = taux de réponse globale

<sup>a</sup> Le TRG est défini comme la proportion de patients qui obtiennent une RC, une RCh, une RP ou une AC.

<sup>b</sup> La DR est définie comme le temps écoulé entre la première réponse (RC, RCh, RP ou AC) confirmée et la date d'apparition de la première progression de la maladie confirmée, de la perte de réponse ou du décès toutes causes confondues, selon la première éventualité. La progression de la maladie et la perte de réponse sont déterminées par une comparaison avec les valeurs initiales. La DR est estimée à partir d'une analyse de Kaplan-Meier.

Chez tous les patients évaluable ayant obtenu une réponse (N = 60), le délai médian avant l'obtention de la réponse (RC, RCh, RP ou amélioration clinique) était de 1,96 mois (max.-min. : 0,3-26,7).

Les résultats pour les paramètres d'évaluation secondaires suivants de l'efficacité étaient basés sur les patients atteints de MSAv chez qui des valeurs avaient été recueillies au départ et après le début de l'étude pour la charge mastocytaire : baisse de plus de 50 % de l'infiltration de la moelle osseuse chez 86 % des patients et élimination complète des agrégats de mastocytes dans la moelle osseuse chez 58,5 % des patients; baisse de plus de 50 % des taux de tryptase sérique chez 92 % des patients et obtention d'un taux de tryptase sérique < 20 ng/mL chez 49,3 % des patients; diminution de plus de 50 % de la fraction d'allèle du variant KIT D816V dans le sang chez 76 % des patients et obtention d'une

fraction < 1 % chez 48,9 % des patients; et réduction  $\geq$  35 % du volume de la rate chez 65 % des patients, ce qui est en corrélation avec une diminution de 50 % par palpation.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** Des études de toxicologie sur des doses répétées ont été menées sur des périodes pouvant atteindre 6 mois chez des rats et 9 mois chez des chiens après l'administration quotidienne de l'avapritinib. La plupart des effets toxicologiques découlaient du mode d'action et étaient similaires entre les rats et les chiens, à quelques exceptions près.

Dans le cadre d'une étude de 6 mois menée chez des rats, l'avapritinib a été administré à des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour; s'en est suivi d'une période de récupération de 8 semaines. Les organes cibles de la toxicité étaient la moelle osseuse (cellularité réduite dans le sternum, correspondant à une réduction du nombre de globules rouges et blancs et des réticulocytes), les os (épaississement de la lame épiphysaire du fémur), les glandes surrénales (hypertrophie corticale, dégénérescence kystique, angiectasie et 2 incidences de thrombus chez 2 femelles, dont l'une appartenant au groupe en récupération), le thymus (cellularité réduite), la rate (augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire et des macrophages pigmentés), les ovaires (dégénérescence hémorragique et kystique du corps jaune, également présente après la période de récupération), le vagin (augmentation de la mucification), la prostate (fréquence accrue d'inflammation à cellules mixtes). Des taux élevés de bilirubine sérique ont été observés à des doses supérieures à 3 mg/kg/jour. La plupart des variations hématologiques et des résultats histologiques étaient observables à des doses supérieures à 3 mg/kg/jour (correspondant respectivement à 1,5 fois et à 3 fois l'ASC chez l'humain à la dose de 200 mg pour les mâles et les femelles). Dans des études utilisant des doses plus élevées d'avapritinib, des rats ont présenté des convulsions potentiellement secondaires à l'inhibition de  $\text{Na}_v1.2$  ( $\text{CI}_{50} = 280 \text{ nM}$ ) à des expositions générales supérieures ou égales à 14 fois l'exposition observée à la dose clinique de 200 mg.

Dans le cadre d'une étude de 9 mois menée chez des chiens, suivi d'une période de récupération de 8 semaines, à des doses de 0,5, 1 et 5 mg/kg/jour, les organes cibles de la toxicité étaient la moelle osseuse (réduction de l'hématopoïèse correspondant à une réduction du nombre de globules rouges et blancs et des réticulocytes), la rate (augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire et des macrophages pigmentés, également présente chez les animaux en période de récupération) et les testicules à 5 mg/kg/jour, soit la dose maximale testée (hypospermatogenèse, aussi observée chez les animaux en période de récupération). Après l'administration d'avapritinib durant 3 mois à des doses de 7,5, de 15 et de 30 mg/kg/jour, des tremblements ont été observés à la dose maximale de 30 mg/kg/jour, des hémorragies dans le cerveau et la moelle épinière ont été observées à des doses supérieures ou égales à 15 mg/kg/jour et un œdème du plexus choroïde dans le cerveau à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 3,4 fois, 1,8 fois et 1 fois l'ASC chez l'humain à la dose de 200 mg, mais de tels effets n'ont pas été observés au cours de l'étude de 9 mois sur une dose de 5 mg/kg/jour. Une réduction de la cellularité dans le thymus et les ganglions lymphatiques ainsi que des cas d'angiectasie et d'hémorragie dans les glandes surrénales ont été observés à des doses supérieures ou égales à 15 mg/kg/jour.

**Cancérogénicité :** Le pouvoir cancérogène de l'avapritinib a été évalué dans une étude de 6 mois chez des souris transgéniques où il n'y a eu aucun effet sur la cancérogénicité jusqu'à la plus forte dose

évaluée de 20 mg/kg/jour (correspondant à environ 11 fois l'ASC chez l'humain à la dose de 200 mg). Une étude sur la cancérogénicité à long terme est en cours.

**Génotoxicité :** L'avapritinib n'a pas été mutagène *in vitro* à l'épreuve de réversion de mutation bactérienne (test d'Ames). L'avapritinib a donné un résultat positif au test d'aberration chromosomique *in vitro* dans des lymphocytes de sang périphérique humain mis en culture, mais négatif au test du micronoyau sur cellules de moelle osseuse de rat et au test des comètes chez le rat, et est donc globalement non génotoxique.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** Dans une étude portant sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire, des rats mâles et femelles ont été exposés à l'avapritinib chaque jour, respectivement 28 et 14 jours avant l'accouplement, jusqu'au jour de gestation 7 inclusivement, à des doses de 3, de 10 et de 30 mg/kg/jour pour les mâles et de 3, de 10 et de 20 mg/kg/jour pour les femelles. Il n'y a pas eu d'effets directs sur la fertilité chez les rats de l'un ou l'autre des sexes aux doses maximales testées (20,3 et 9,5 fois l'ASC chez l'humain à la dose de 200 mg). Une production réduite de spermatozoïdes et une réduction du poids testiculaire ont été observées à des doses supérieures à 10 mg/kg/jour (7,5 fois l'ASC chez l'humain à la dose de 200 mg). Des zones rouge foncé dans l'utérus et des ovaires kystiques, en plus d'augmentations proportionnelles à la dose des pertes pré- et post-implantation et un nombre réduit d'embryons viables, ont été observés à des doses supérieures à 10 mg/kg/jour, ainsi qu'une augmentation du volume des ovaires contenant des zones rouge foncé à la dose de 20 mg/kg/jour (environ respectivement 4,5 fois et 9,5 fois l'ASC chez l'humain à la dose de 200 mg). L'avapritinib s'est réparti dans le liquide séminal à des concentrations approximatives de 2 à 4 % du taux sérique observé et a été détecté à des taux pouvant atteindre 0,5 fois la concentration observée dans le plasma humain à la dose de 200 mg.

Dans le cadre d'une étude sur le développement embyo-fœtal, lorsque l'avapritinib a été administré à des rates gravides à des doses quotidiennes de 5, de 10, de 20 et de 30 mg/kg/jour du jour de gestation 6 au jour 17 inclusivement, il a eu des effets embryotoxiques et tératogènes. Une réduction du nombre d'embryons viables, une réduction du poids fœtal, une fréquence accrue de malformations viscérales et squelettiques proportionnelles à la dose ont été observées à des doses supérieures ou égales à 10 mg/kg/jour (environ 6,3 fois l'ASC chez l'humain à la dose de 200 mg). La dose sans effet nocif observé (DSENO) en ce qui concerne la toxicité maternelle et embyo-fœtale était considérée comme étant 5 mg/kg/jour dans cette étude, ce qui correspond à approximativement 2,9 fois l'ASC chez l'humain à la dose de 200 mg (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Risque tératogène](#)).

**Photosensibilité :** Une étude de phototoxicité *in vitro* menée sur des fibroblastes de souris 3T3 et une étude de phototoxicité menée chez des rats pigmentés ont démontré que l'avapritinib a un pouvoir phototoxique léger.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **AYVAKYT**<sup>®</sup>

#### Comprimés d'avapritinib

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **AYVAKYT** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AYVAKYT**.

#### Pourquoi utilise-t-on AYVAKYT?

AYVAKYT est utilisé pour traiter les adultes atteints des maladies suivantes :

- mastocytose systémique agressive (MSA),
- mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (MS-ANH), ou
- leucémie à mastocytes (LM).

Ces maladies sont dues à une production excessive de mastocytes, un type de globules blancs, par l'organisme. La MSA, la MS-ANH et la LM sont désignées collectivement par le terme « mastocytose systémique avancée (MSAv) ».

#### Comment AYVAKYT agit-il?

Chez les personnes atteintes de MSAv, les mastocytes en excès peuvent s'accumuler dans différentes parties du corps, comme le foie, la moelle osseuse et la rate. Ces mastocytes libèrent également des substances (comme l'histamine) qui peuvent causer différents symptômes et endommager les organes concernés.

AYVAKYT freine l'activité d'un groupe de protéines, appelées kinases, dans l'organisme. Il cible une modification particulière dans le gène (mutation) pour ralentir la croissance des mastocytes.

#### Quels sont les ingrédients d'AYVAKYT?

Ingrédient médicamenteux : avapritinib

Ingrédients non médicamenteux :

*Comprimé* : cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium

*Enrobage du comprimé* : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, talc

*Encre d'impression bleue (comprimés de 100 mg et de 200 mg)* : alcool butylique, alcool isopropylique, bleu FD&C n° 1/bleu brillant FCF, dioxyde de titane, gomme laque à 45 % (estérifiée à 20 %) dans l'éthanol, hydroxyde d'ammonium à 28 %, oxyde ferrosoferrique/oxyde de fer noir, propylène glycol

#### AYVAKYT se présente sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés: 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg

#### Ne prenez pas AYVAKYT si :

- vous êtes allergique à l'avapritinib ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AYVAKYT, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez un renflement et un affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrisme vasculaire), ou un saignement dans le cerveau;
- vous avez subi un accident vasculaire cérébral (AVC) au cours de la dernière année;
- votre nombre de plaquettes est bas;
- vous avez des problèmes de foie.

#### **Autres mises en garde**

- AYVAKYT peut provoquer ce qui suit :
  - **Saignement dans le cerveau.** Cela **pourrait** être mortel. Si votre nombre de plaquettes est bas, vous pourriez présenter un risque accru de saignement au cerveau. Votre professionnel de la santé vérifiera votre nombre de plaquettes avant le début de votre traitement et le surveillera au besoin durant le traitement par AYVAKYT.
  - **Effets cognitifs** (troubles dans la façon de penser et dans la capacité de se souvenir de l'information). Ils comprennent des pertes de mémoire, des changements de la mémoire ou un état de confusion. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous, votre proche aidant ou un membre de la famille s'aperçoit que vous avez des oublis ou que vous êtes confus.
  - **Sensibilité au soleil.** Vous pourriez devenir plus sensible au soleil pendant que vous prenez ce médicament. Il est important de couvrir les régions de votre peau qui sont exposées au soleil et d'utiliser un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) élevé.
- **Examens et analyses**
  - Pendant votre traitement par AYVAKYT, votre professionnel de la santé demandera régulièrement des analyses sanguines et vous pèsera régulièrement.
- **Enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans)**
  - Vous ne devez pas prendre AYVAKYT si vous avez moins de 18 ans. AYVAKYT n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- **Femmes**
  - **Grossesse et contraception**
    - Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous devriez discuter des risques avec votre professionnel de santé. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant la grossesse à moins d'être clairement nécessaire.
    - Vous NE devez PAS devenir enceinte pendant le traitement par AYVAKYT, car celui-ci pourrait être nocif pour l'enfant à naître.
  - Si vous êtes aptes à concevoir :
    - Votre professionnel de la santé doit vérifier si vous êtes enceinte avant que vous commenciez à prendre ce médicament.
    - Utilisez une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 semaines après la fin du traitement. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception efficaces qui pourraient vous convenir.

- Si vous devenez enceinte ou croyez l'être, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

### **Allaitement**

- Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, dites-le à votre professionnel de la santé. On ignore si AYVAKYT passe dans le lait maternel.
- N'allaitiez PAS pendant votre traitement par AYVAKYT ni pendant au moins les 2 semaines suivant la prise de votre dernière dose. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant ce temps.

### • **Hommes**

#### **Contraception**

- Si vous avez une partenaire apte à procréer, utilisez une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 2 semaines après la fin du traitement. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception efficaces qui pourraient vous convenir.
- Si votre partenaire devient enceinte pendant le traitement par AYVAKYT, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

### • **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

- AYVAKYT peut diminuer la capacité de concentration et de réaction. Si vous éprouvez ces effets secondaires, vous devez éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines, ou redoublez de prudence si vous le faites.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**

### **Les produits suivants pourraient interagir avec AYVAKYT :**

- Bocéprévir – utilisé pour traiter l'hépatite C
- Atazanavir, cobicistat, éfavirenz, étravirine, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – utilisés pour traiter l'infection à VIH/le sida
- Clarithromycine, érythromycine, télichromycine – utilisées pour traiter les infections bactériennes
- Itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, fluconazole – utilisés pour traiter les infections fongiques graves
- Conivaptan – utilisé pour traiter des taux faibles de sodium dans le sang (hyponatrémie)
- Rifampicine – utilisée pour traiter la tuberculose et certaines autres infections bactériennes
- Carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, phénobarbital – utilisés pour traiter l'épilepsie
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) – un médicament à base de plante médicinale utilisé pour traiter la dépression
- Bosentan – utilisé pour traiter l'hypertension artérielle (« haute pression »)
- 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
- Alfentanil – utilisé pour soulager la douleur durant des interventions chirurgicales et médicales



- Midazolam – utilisé pour obtenir une anesthésie ou une sédation ou pour diminuer l’anxiété
- Simvastatine – utilisée pour traiter un taux de cholestérol élevé
- Sirolimus, tacrolimus – utilisés pour prévenir le rejet d’organes transplantés

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

#### **Comment prendre AYVAKYT :**

- Prenez toujours ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé ou pharmacien vous a dit de le faire. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Avalez les comprimés AYVAKYT entiers avec un verre d’eau, à jeun. NE mangez PAS pendant au moins 2 heures avant et pendant au moins 1 heure après la prise d’AYVAKYT.

#### **Dose habituelle :**

Dose pour adultes : la dose recommandée est 200 mg une fois par jour, prise par voie orale.

En cas d’effets secondaires, votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose, interrompre temporairement le traitement ou le cesser définitivement. Ne modifiez pas votre dose et n’arrêtez pas de prendre AYVAKYT à moins que votre professionnel de la santé ne vous dise de le faire.

#### **Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d’AYVAKYT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d’un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l’absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

- Si vous oubliez une dose d’AYVAKYT, prenez-la dès que vous y pensez. S’il reste moins de 8 heures avant la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose à votre heure habituelle.
- NE prenez PAS deux doses en l’espace de 8 heures pour compenser une dose oubliée.
- Si vous vomissez après avoir pris une dose d’AYVAKYT, NE prenez PAS une dose supplémentaire. Prenez votre prochaine dose à l’heure prévue.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AYVAKYT?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AYVAKYT. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- altération du goût
- diarrhée
- nausées, haut-le-cœur et vomissements
- changement de la couleur des cheveux
- fatigue
- maux de tête
- étourdissements

- sensations moindres, engourdissement, picotements ou sensibilité accrue à la douleur dans les bras et les jambes
- production plus abondante de larmes
- saignement de nez
- sécheresse touchant les yeux, les lèvres, la bouche et la peau
- constipation, flatulences (gaz)
- douleurs abdominales (maux de ventre)
- éruption cutanée
- perte de cheveux
- douleur aux articulations, aux os ou aux muscles
- prise de poids
- ecchymoses (« bleus »)
- toux
- vision trouble

AYVAKYT peut provoquer des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera à quel moment vous devrez passer des analyses sanguines et il en interprètera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Réduction du nombre de plaquettes, de globules rouges ou de globules blancs</b> : sensation de fatigue ou de faiblesse, pâleur de la peau, ecchymoses ou saignement durant plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fièvre, frissons		X	
<b>Œdème généralisé</b> : enflure de certaines parties du corps (p. ex. pieds, chevilles, visage, yeux, articulations), prise de poids		X	
<b>COURANT</b>			
<b>Ascite</b> (liquide dans l'abdomen) : douleur abdominale, sensation de plénitude, nombril plat ou sorti, augmentation du poids, essoufflement		X	
<b>Insuffisance cardiaque</b> (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention de liquide, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, capacité physique réduite			
<b>Épanchement pleural</b> (liquide autour des poumons) : douleur thoracique, respiration difficile ou douloureuse, toux		X	
<b>Signes d'un saignement, y compris dans le cerveau</b> : maux de tête intenses, problèmes de vision, forte somnolence, grande faiblesse d'un côté du corps, nausées, vomissements et altération de l'état mental			X
<b>Signes d'effets cognitifs</b> : perte de mémoire, changements dans la mémoire ou confusion		X	
<b>Hémorragie gastro-intestinale</b> (saignement dans le tube digestif comme dans l'estomac, le rectum ou les intestins) : présence de sang dans les selles ou selles noires, douleur abdominale, toux/vomissement de sang		X	
<b>Insuffisance rénale aiguë</b> : analyses sanguines révélant une fonction rénale réduite		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

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

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

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

- Conservez AYVAKYT à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir plus sur AYVAKYT :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web de l'importateur et du distributeur ([www.medisonpharma.com](http://www.medisonpharma.com)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-696-1341.

Le présent dépliant a été rédigé par Blueprint Medicines Corporation.

Dernière révision : 18 septembre 2024