

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AYVAKYT 100 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

AYVAKYT 100 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient 100 mg d'avapritinib.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 0.8 mg de sodium pour un comprimé de 100 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

AYVAKYT100 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rond, blanc

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ayvakyt est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) inopérables ou métastatiques présentant une mutation D842V du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes alpha (PDGFRA).

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

La sélection des patients pour le traitement d'un GIST non résécable ou métastatique hébergeant la mutation D842V du PDGFRA doit être fondée sur une méthode de diagnostic validée.

Posologie

La dose recommandée d'Ayvakyt est de 300 mg par voie orale une fois par jour, à jeun (voir mode d'administration). Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le rapport bénéfice risque reste favorable pour le patient.

En cas de vomissement survenant après la prise d'une dose d'Ayvakyt le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire mais prendre la dose planifiée suivante.

Doses oubliées

En cas d'oubli d'une dose d'Ayvakyt le patient doit prendre la dose oubliée, sauf si la dose planifiée suivante doit être prise dans les 8 heures qui suivent. La dose doit être administrée avec un verre d'eau à jeun, au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas. Si la dose n'a pas été prise au moins 8 heures avant la dose suivante, cette dose doit être omise et le patient doit prendre le traitement avec la dose planifiée suivante.

Adaptation de la dose en cas d'effets indésirables

Une interruption du traitement, avec ou sans diminution de la dose, peut être envisagée pour prendre en charge des effets indésirables, selon leur sévérité et leur tableau clinique. Lorsqu'une réduction de la posologie est nécessaire, la dose d'Ayvakyt doit être réduite par paliers de 100 mg par jour jusqu'à une dose minimale de 100 mg une fois par jour. (Cf. tableau 1).

Le traitement sera définitivement arrêté chez les patients qui ne tolèrent pas la dose de 100 mg par jour.

Tableau 1 : Palier de dose d'Ayvakyt

• Paliers de doses d'Ayvakyt	
• Posologie initiale	• 300 mg par jour en continu
• Palier de dose 1	• 200 mg par jour en continu
• Palier de dose 2	• 100 mg par jour en continu

Les modifications de la dose recommandées en cas de survenue d'effets indésirables sont indiquées dans le tableau 2.

Tableau 2. Recommandations d'adaptation de la posologie en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité*	Modification de la dose
Hémorragies intracrâniennes	Tous grades	Arrêt immédiat et définitif du traitement par Ayvakyt
Effets sur le Système Nerveux Central ** (Voir rubrique 4.4)	Grade 1	•Poursuivre le traitement par Ayvakyt à la même posologie ou l'interrompre jusqu'à récupération de l'état initial ou résolution de l'effet indésirable, Puis •Reprendre le traitement par Ayvakyt à la même dose ou au palier de dose inférieur (cf. Tableau 1)
	Grade 2 : Modérés ou Grade 3 : Sévères	1- Interrompre le traitement jusqu'à récupération de l'état initial ou résolution à un Grade ≤ 1, Puis 2- Reprendre le traitement par Ayvakyt avec la même posologie ou au palier de dose inférieur (cf. Tableau 1)
	Grade 4 : Intervention urgente indiquée pour l'évènement	Arrêt immédiat et définitif de traitement par Ayvakyt
Autres (voir aussi rubrique 4.4 et 4.8)	Grade 3 ou Grade 4	1- Interrompre le traitement jusqu'à résolution à un Grade ≤ 2, 2- Reprendre le traitement par Ayvakyt à la même posologie ou au palier de dose inférieur (cf. Tableau 1)

* La sévérité des effets indésirables est évaluée selon les critères terminologiques communs du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables (CTCAE), versions 4.03 et 5.0.

** Effets indésirables ayant un impact sur les activités de la vie quotidienne (ADL) pour les effets indésirables de grade 2 ou supérieur

Populations particulières

Sujets âgés

Les données issues des essais cliniques n'ont mis en évidence aucune différence significative en termes d'exposition, de sécurité ou d'efficacité entre les patients âgés (âgés de 65 ans et plus) et les patients plus jeunes. Ces données suggèrent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés (voir rubrique 5.2)

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B). Ayvakyt n'a pas été étudié chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C), en conséquence, son utilisation dans cette population ne peut pas être recommandée (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée [clairance de la créatinine (Clcr) 30-89 ml/min estimée par la formule de Cockcroft-Gault]. Ayvakyt n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (Clcr 15-29 ml/min) ou d'insuffisance rénale terminale (Clcr < 15 ml/min), en conséquence, son utilisation dans cette population ne peut 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 été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ayvakyt est administré par voie orale. Les comprimés doivent être pris à jeun au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas et être avalés en entier avec un verre d'eau (voir rubrique 5.2). Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse, susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques d'Ayvakyt, doit être évité (voir rubrique 4.5).

Si l'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A ne peut être évitée, la dose initiale d'Ayvakyt doit être réduite de 300 mg par voie orale une fois par jour à 100 mg par voie orale une fois par jour.

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

Compte-tenu du profil de tolérance d'Ayvakyt (cf. Effets indésirables), il n'est pas recommandé de débiter un traitement chez les patients qui présentent :

- Une toxicité non résolue de grade ≥ 3 en relation avec un traitement antérieur,
- Un ou des antécédents d'AVC ou d'AIT survenu(s) il y a moins d'un an avant l'instauration du traitement par Ayvakyt,
- Un ou plusieurs facteurs de risque de saignement intracrânien : présence d'un anévrisme cérébral, des antécédents de saignement sous-dural ou sous-arachnoïdien,
- Un antécédent hémorragique ou de saignement de grade ≥ 3 , selon la version 5.0 NCI CTCAE,
- Une prise récente (dans les 10 jours précédents l'initiation d'Ayvakyt) d'aspirine (> 325 mg), d'anti-inflammatoire non stéroïdien chronique quotidien, d'anti-agrégant plaquettaire, d'anticoagulant (IV ou per os), d'agents thrombolytiques à des fins curatives,
- Une épilepsie contrôlée par un traitement adéquat,
- Un traitement concomitant par un inhibiteur puissant du cytochrome P450 (CYP) 3A4.

Les examens suivants devront être réalisés avant le début du traitement et au cours du traitement par Ayvakyt :

Avant le début du traitement, il est indispensable de réaliser :

- Une recherche de la mutation D842V du PDGFRA effectuée par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'Inca,
- une évaluation de référence, des fonctions cognitives à l'aide de Test cognitifs (FACT-COG et MoCA),
- Un bilan biologique sanguin comprenant : numération formule sanguine et taux de plaquettes, clairance de la créatinine, transaminases et phosphatases alcalines, taux de bilirubine sérique et ionogramme,
- Un électrocardiogramme,

- Un test sérologique de grossesse le cas échéant.

Il est recommandé de ne débuter le traitement que si :

- ASAT/ALAT :
 - 3 x LSN en l'absence de métastases hépatiques,
 - 5 x LSN en présence de métastases hépatiques,
- Bilirubine totale < 1,5 x LSN (sauf en cas d'obstruction biliaire documenté), ou,
- Taux de polynucléaires neutrophiles > 1.5 G/L, ou,
- Taux de plaquettes > 75 G/L ou,
- Taux d'hémoglobine > 80 g/L,
- ECG normal (en particulier : absence de troubles du rythme, ou de la conduction),
- Risques hémorragiques écartés (bilan d'hémostase normal),

Pendant le traitement :

- Un bilan biologique sanguin devra être effectué tous les mois, comprenant : numération formule sanguine et taux de plaquettes, clairance de la créatinine, ionogramme, transaminases, bilirubine sérique,
- Un électrocardiogramme devra être effectué le cas échéant, si cela est cliniquement indiqué,
- Une imagerie cérébrale (TDM ou IRM) devra être effectuée en cas de suspicion d'hémorragie Intra- crânienne,
- Des investigations adaptées devront être conduites en cas de suspicion d'hémorragie,
- Les tests cognitifs (FACT-COG et MoCA) devront être réalisés à l'initiation du traitement et lors des visites de suivi.

Certains effets indésirables sont particulièrement à prendre en considération :

Hémorragies

Chez les patients atteints de GIST non résécable ou métastatique, Ayvakyt a été associé à une incidence accrue d'événements hémorragiques, notamment des événements graves et sévères, comme **une hémorragie gastro-intestinale, des hémorragies hépatiques, tumorales et intracrâniennes**. Les événements hémorragiques gastro-intestinaux ont été les événements hémorragiques les plus fréquemment rapportés en cas de traitement par Ayvakyt (voir rubrique 4.8).

La surveillance de routine des événements hémorragiques doit comprendre un examen physique, et la numération globulaire et les paramètres de la coagulation doivent être surveillés, 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 graves d'hémorragie intracrânienne ont été signalés chez des patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques recevant Ayvakyt (voir rubrique 4.8). Le mécanisme exact est inconnu.

Avant d'instaurer un traitement par Ayvakyt, le risque d'hémorragie intracrânienne doit être soigneusement évalué au regard de facteurs de risque tels que la présence d'une thrombopénie sévère, l'existence d'un anévrisme vasculaire ou des antécédents d'hémorragie intracrânienne survenus au cours de l'année précédente, des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire. Les patients qui présentent des signes et symptômes neurologiques cliniquement significatifs (par exemple, des maux de tête sévères, des problèmes de vision, de la somnolence ou une faiblesse focale) pendant le traitement par Ayvakyt doivent en informer immédiatement leur professionnel de la santé. Un examen d'imagerie du cerveau par imagerie par résonance magnétique (IRM) ou tomodensitométrie (TDM) peut être réalisé à la discrétion du médecin en fonction de la sévérité des symptômes et de la présentation clinique.

Ayvakyt doit être immédiatement et définitivement arrêté chez les patients présentant une hémorragie intracrânienne pendant le traitement par Ayvakyt, quel que soit le grade (voir rubrique 4.2).

Il n'y a pas de données d'essais cliniques utilisant Ayvakyt chez des patients présentant des métastases cérébrales.

Effets sur le système nerveux central

Des effets indésirables (EI) sur le système nerveux central (SNC), qui relèvent de la psychiatrie ou de la neurologie, ont été observés chez des patients recevant Ayvakyt, incluant (voir rubrique 4.8)

- des détériorations des fonctions cognitives,
- des troubles de la mémoire (oubli, perte),
- un état de confusion,
- une encéphalopathie

Le mécanisme des troubles cognitifs n'est pas connu.

Un suivi clinique est recommandé pour détecter les signes et les symptômes d'événements cognitifs tels qu'une étourderie nouvelle ou accrue, de la confusion ou des difficultés de fonctionnement cognitif. Les patients doivent informer immédiatement leur professionnel de la santé s'ils présentent des symptômes cognitifs nouveaux ou qui s'aggravent.

En cas de survenue d'effets indésirables sur le SNC et en fonction de leur sévérité, le traitement par Ayvakyt sera modifié conformément aux recommandations décrites dans le tableau 2 (voir rubrique 4.2). Au cours des essais cliniques, les modifications de la posologie voire l'interruption du traitement ont permis une amélioration de la symptomatologie chez les patients qui ont présenté un EI de grade ≥ 2 .

Rétention hydrique

La survenue de rétentions hydriques sévères (épanchement pleural, épanchement péricardique, œdème (y compris gonflement du visage, œdème conjonctival, œdème oculaire, œdème des paupières, œdème orbital, œdème périorbitaire, œdème facial, œdème buccal, œdème pharyngé, œdème périphérique, œdème, œdème généralisé, œdème localisé, gonflement périphérique, œdème testiculaire)) ont été rapportés chez des patients atteints de GIST non résécable ou métastatique prenant Ayvakyt. Par conséquent, une surveillance de ces effets indésirables, incluant une surveillance régulière du poids, est recommandée chez ces patients. Une prise de poids rapide et inattendue doit être soigneusement étudiée et des soins et des mesures thérapeutiques appropriés, tels que la prise de diurétiques, doivent être mis en place.

Les patients âgés de 65 ans et plus sont plus susceptibles que les patients plus jeunes de présenter une rétention hydrique. Par conséquent, une surveillance toute particulière doit être apportée chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques, traités par Ayvakyt dans des essais cliniques. Un allongement de l'intervalle QT peut induire un accroissement du risque d'arythmie ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Ayvakyt 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 modérés ou puissants du CYP3A4 doit être évitée en raison du risque accru de réactions indésirables, notamment une prolongation 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.

Une surveillance régulière de l'ECG doit être envisagée si Ayvakyt est pris en même temps que des médicaments pouvant induire un allongement de l'intervalle QT.

Affections gastro-intestinales

La diarrhée, les nausées et les vomissements ont été les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquemment signalés chez les patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques (voir rubrique 4.8). Le traitement symptomatique des effets indésirables gastro-intestinaux nécessitant un

traitement peut inclure des médicaments ayant des propriétés antiémétiques, antidiarrhéiques 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.

Réaction de photosensibilité

L'exposition à la lumière directe du soleil doit être évitée ou minimisée en raison du risque de phototoxicité associé au traitement par Ayvakyt. Les patients doivent être informés qu'ils doivent avoir recours à des mesures telles que le port de vêtements de protection et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection solaire élevé (FPS). Ces mesures doivent être maintenues pendant toute la durée du traitement et poursuivies pendant au moins 12 jours après l'arrêt du traitement.

Tests de laboratoire

Le traitement par Ayvakyt est associé à une anémie, une neutropénie et une thrombocytopénie (voir rubrique 4.8). Une numération globulaire complète doit être régulièrement effectuée pendant le traitement par Ayvakyt.

Le traitement par Ayvakyt est associé à des élévations de la bilirubine et des transaminases hépatiques (voir rubrique 4.8). Une surveillance régulière de la fonction hépatique (transaminases, bilirubine) est recommandée chez les patients recevant Ayvakyt.

Sodium

Ce médicament contient <1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé de 100 mg, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

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

Substances actives susceptibles d'avoir un effet sur Ayvakyt

Inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A

La co-administration d'Ayvakyt avec un inhibiteur puissant du CYP3A a augmenté les concentrations plasmatiques d'Ayvakyt et peut entraîner une augmentation des effets indésirables. La co-administration d'itraconazole (200 mg deux fois par jour le jour 1, suivis de 200 mg une fois par jour pendant 13 jours) avec une dose unique de 200 mg d'Ayvakyt, le jour 4, chez des sujets sains, a multiplié la C_{max} d'Ayvakyt par 1,4 et l'ASC_{0-inf} par 4,2 comparativement à une dose de 200 mg d'Ayvakyt administrée seule.

Utilisation concomitante d'Ayvakyt avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A (tels que les antifongiques, y compris le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole; certains macrolides tels que l'érythromycine, la clarithromycine et la télichromycine; les substances actives pour traiter les infections par le virus de l'immunodéficience humaine / syndrome d'immunodéficience acquise (VIH) tels 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 traiter l'hépatite), y compris le pamplemousse ou le jus de pamplemousse, doivent être évités. Si l'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A ne peut être évitée, la dose initiale d'Ayvakyt doit être réduite de 300 mg par voie orale une fois par jour à 100 mg par voie orale une fois par jour (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Inducteurs puissants et modérés du CYP3A

La co-administration d'Ayvakyt avec un inducteur puissant du CYP3A a réduit les concentrations plasmatiques d'Ayvakyt et peut entraîner une diminution de l'efficacité d'Ayvakyt. La co-administration de rifampine (600 mg une fois par jour pendant 18 jours) avec une dose unique de 400 mg d'Ayvakyt, le jour 9, chez des sujets sains, a réduit de 74 % la C_{max} et de 92 % l'ASC_{0-inf} de l'Ayvakyt, comparativement à une dose de 400 mg d'Ayvakyt administrée seule.

La co-administration d'Ayvakyt avec des inducteurs puissants et modérés du CYP3A, notamment le millepertuis, doit être évitée (par exemple, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, dabrafenib, nafcilline ou *Hypericum perforatum*, également connu sous le nom de St. John's Worth).

Effet d'Ayvakyt sur d'autres substances actives

Les études in vitro ont démontré que l'Ayvakyt est un inhibiteur direct du CYP2C9 et du CYP3A et un inhibiteur du CYP3A dépendant du temps. Par conséquent, Ayvakyt peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés qui sont des substrats des CYP3A et CYP2C9.

Des études in vitro ont démontré qu'Ayvakyt est un inducteur du CYP3A. Par conséquent, Ayvakyt peut potentiellement réduire les concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés qui sont des substrats du CYP3A.

La prudence est recommandée lors de la co-administration d'Ayvakyt avec des substrats du CYP3A sensibles et des substrats du CYP2C9 (ex. warfarine), car leur concentration plasmatique peut être altérée.

In vitro, Ayvakyt est un inhibiteur des transporteurs P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K et BSEP. Par conséquent, Ayvakyt a le potentiel de modifier les concentrations de substrats co-administrés de ces transporteurs.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception

Femmes susceptibles de procréer

Les femmes susceptibles de procréer doivent être informées qu'Ayvakyt peut être néfaste pour le fœtus (voir rubrique 5.3).

L'absence de grossesse doit être vérifiée chez les femmes susceptibles de procréer avant d'instaurer le traitement par Ayvakyt.

Les femmes susceptibles 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 dernière dose d'Ayvakyt.

Les patientes doivent contacter immédiatement leur médecin en cas de grossesse supposée ou confirmée pendant qu'elles prennent le traitement par Ayvakyt.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'Ayvakyt chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Ayvakyt ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception.

Si Ayvakyt est utilisé pendant la grossesse ou chez une patiente qui débute une grossesse en cours de traitement par Ayvakyt, celle-ci doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si les métabolites d'Ayvakyt sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Ayvakyt et pendant 2 semaines après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets d'Ayvakyt sur la fertilité humaine. Aucun effet significatif sur la fertilité n'a été observé dans une étude de fertilité chez le rat (voir rubrique 5.3).

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

Ayvakyt peut induire des troubles cognitifs et de fait affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients qui présentent ces effets indésirables doivent être particulièrement prudents s'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité d'Ayvakyt est fondé sur les données recueillies chez 585 patients atteints de GIST traités dans le cadre des essais cliniques (toutes doses confondues), parmi eux la majorité (n=550) a reçu Ayvakyt à une dose initiale de 300 mg ou de 400 mg, voir rubrique 5.1.

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

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

Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient : fatigue, encéphalopathie et hémorragie intracrânienne (< 1 % chacune). Les effets indésirables ayant entraîné 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.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été signalés lors d'essais cliniques chez ≥ 1 % des patients sont énumérés ci-dessous (tableau 3) – à l'exception des réactions indésirables mentionnées dans la rubrique 4.4 qui sont incluses indépendamment de la fréquence, selon la classification MedDRA pour la classe de systèmes d'organes et la fréquence.

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

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

Tableau 3. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes / Catégorie de fréquence	Effets indésirables	Tous les grades %	Grades ≥ 3 %
Infections et infestations			
Fréquent	Conjonctivite	2,0	-
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			
Peu fréquent	Hémorragie de la tumeur	0,2	0,2
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent	Anémie	39,6	20,4
	Diminution de la numération leucocytaire	14,0	3,1
	Diminution de la numération des neutrophiles	15,8	8,9
Fréquent	Thrombopénie ⁴	8,4	0,9
	Diminution de la numération lymphocytaire	4,7	2,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent	Perte d'appétit	21,1	0,5
Fréquent	Hypophosphatémie	8,9	2,5
	Hypokaliémie	6,0	0,9
	Hypomagnésémie	3,8	0,4
	Hyponatrémie	1,3	0,7
	Déshydratation	1,8	0,5
	Hypoalbuminémie	2,4	-
	Hypocalcémie	2,2	0,4
Affections psychiatriques			
Fréquent	État de confusion	4,7	0,5
	Dépression	4,2	0,4
	Anxiété	1,8	-
	Insomnie	3,8	-
	Délire	1,1	0,5
	Modification de la personnalité	1,5	0,4
	Altération de l'humeur	1,1	-
Affections du système nerveux			
Très fréquent	Atteinte de la mémoire	22,7	0,9

Classe de systèmes d'organes / Catégorie de fréquence	Effets indésirables	Tous les grades %	Grades ≥ 3 %
	Troubles cognitifs	11,8	0,9
	Étourdissements	10,5	0,2
	Altération du goût	12,7	-
Fréquent	Hémorragie intracrânienne ¹	1,6	1,1
	Déficiences mentales ²	5,6	0,7
	Neuropathie périphérique	8,5	0,4
	Somnolence	1,8	-
	Aphasie	1,8	-
	Hypokinésie	1,3	0,2
	Maux de tête	8,0	0,2
	Troubles de l'équilibre	1,6	-
	Troubles de la parole	4,5	-
	Tremblement	2,2	0,2
Peu fréquent	Encéphalopathie	0,9	0,5
Affections oculaires			
Très fréquent	Larmoiement accru	22,2	-
Fréquent	Hémorragie oculaire ³	1,1	-
	Vision trouble	2,9	-
	Hémorragie conjonctivale	2,4	-
	Photophobie	1,6	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Fréquent	Vertiges	2,4	-
Affections cardiaques			
Peu fréquent	Épanchement péricardique	0,9	0,2
Affections vasculaires			
Fréquent	Hypertension	3,3	1,1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Fréquent	Épanchement pleural	6,0	0,9
	Dyspnée	6,0	0,7
	Congestion nasale	1,5	-
	Toux	2,2	-
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	Douleurs abdominales	10,9	1,1
	Vomissements	24,2	0,7
	Diarrhée	26,4	2,7
	Nausées	45,1	1,5
	Sécheresse	10,9	0,2
	Reflux gastro-œsophagien pathologique	12,9	0,5
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale ⁴	2,2	1,6
	Ascite	7,5	1,3
	Constipation	5,8	-
	Dysphagie	2,4	0,4
	Stomatite	2,4	-
	Flatulence	1,6	-
	Hypersécrétion salivaire	1,5	-
Affections hépatobiliaires			
Très fréquent	Hyperbilirubinémie	27,5	5,8
Peu fréquent	Hémorragie hépatique	0,2	0,2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	Couleur des cheveux ou des poils modifiés	15,3	0,2
	Éruption cutanée	12,7	1,6
Fréquent	Syndrome d'érythrodyesthésie palmo-plantaire	1,3	-
	Réaction de photosensibilité	1,1	-
	Hypopigmentation de la peau	1,1	-
	Prurit	2,9	-
	Alopécie	9,6	-
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Fréquent	Myalgie	2,0	-
	Arthralgie	1,8	-

Classe de systèmes d'organes / Catégorie de fréquence	Effets indésirables	Tous les grades %	Grades ≥ 3 %
	Mal de dos	1,1	-
	Spasmes musculaires	1,6	-
Affections du rein et des voies urinaires			
Fréquent	Lésion rénale aiguë	2,0	0,9
	Augmentation de la créatinine sérique	4,4	-
	Hématurie	1,1	-
Affections des organes de reproduction et du sein			
Peu fréquent	Dysfonction sexuelle	0,4	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	Œdème ⁵	70,2	4,7
	Fatigue	39,6	5,3
Fréquent	Asthénie	7,8	1,6
	Pyrexie	1,8	0,2
	Malaise	2,5	0,2
	Sensation de froid	2,9	-
Investigations			
Très fréquent	Augmentation des transaminases	12,4	0,9
Fréquent	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	2,0	0,2
	Augmentation de la créatinine phosphokinase	3,3	0,4
	Perte de poids	7,5	0,2
	Prise de poids	4,7	-
	Augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine	1,3	-

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

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

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

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

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

- : aucun effet indésirable signalé avec des grades ≥ 3

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hémorragie intracrânienne

Des effets indésirables à type d'hématome sous-dural, d'hémorragie intracrânienne, d'hémorragie cérébrale et d'hématome cérébral ont été rapportés respectivement chez 1,7 % (10/585) des patients atteints de GIST ayant reçu Ayvakyt quel que soit la dose et chez 1,6 % (9/550) des patients qui ont reçu Ayvakyt à une dose initiale de 300 mg ou 400 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Ces effets indésirables (tous grades confondus) se sont produits dans un intervalle allant de 8 à 84 semaines après l'instauration du traitement par Ayvakyt, avec un délai médian de 22 semaines. Le temps médian jusqu'à l'amélioration et la résolution était de 25 semaines pour une hémorragie intracrânienne de grade ≥ 2.

Troubles cognitifs

Des troubles cognitifs ont été décrits chez des patients atteints d'un GIST et traités par Ayvakyt : 33% (194/585) des patients toutes doses confondues et 33% (182/ 550) des patients avait reçu Ayvakyt à la posologie de 300 ou 400 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4). Le délai médian d'apparition d'un trouble cognitif (tous grades confondus), était de 8 semaines.

La plupart des troubles cognitifs étaient de grade 1, un grade ≥ 2 étant survenu chez 11 % des 550 patients. Parmi les patients ayant présenté un effet cognitif de grade ≥ 2 (impact sur les activités de la vie quotidienne), le temps médian jusqu'à l'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 (perte de mémoire, oubli, ou détérioration cognitive), sont survenus chez 12 % des patients ; < 1 % de ces événements étaient de grade 3. Un état de confusion 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 indésirables graves des effets cognitifs 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 AYVAKYT en raison d'un effet cognitif.

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

Personnes âgées

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté au moyen de la fiche correspondante (voir Annexe B4) du protocole d'utilisation thérapeutique.

4.9. Surdosage

Symptômes

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques avec Ayvakyt. La dose maximale étudiée en clinique est de 600 mg pris par voie orale, une fois par jour. Les effets indésirables observés à cette dose ont été cohérents avec le profil de sécurité d'emploi des doses de 300 ou 400 mg, une fois par jour (voir rubrique 4.8.).

Conduite à tenir

Il n'existe aucun antidote connu au surdosage d'Ayvakyt. En cas de suspicion de surdosage, Ayvakyt doit être interrompu et des soins de soutien doivent être instaurés. Compte tenu du volume de distribution important de l'Ayvakyt et de son importante liaison aux protéines, une dialyse ne devrait pas permettre une élimination significative d'Ayvakyt.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques inhibiteurs de protéine kinase, code ATC : L01EX18.

Mécanisme d'action

Ayvakyt est un inhibiteur de kinase de type 1 qui a démontré une activité biochimique *in vitro* sur les mutants D842V de PDGFRA et D816V de KIT associés à une résistance à l'imatinib, au sunitinib et au régorafénib, avec des concentrations inhibitrices maximales 50 (CI₅₀) de 0,24 nM et 0,27 nM, respectivement, et une puissance plus importante contre les mutants de l'exon 11 et de l'exon 17 de KIT cliniquement pertinents que contre l'enzyme KIT sauvage.

Effets pharmacodynamiques

Potentiel allongement de l'intervalle QT

L'allongement potentiel de l'intervalle QT par Ayvakyt a été évalué chez 27 patients recevant Ayvakyt à des doses de 300/400 mg une fois par jour dans une étude ouverte à un seul bras incluant des patients présentant une GIST. La modification moyenne estimée de l'intervalle QTcF, comparativement à avant traitement, a été de 6,55 ms (intervalle de confiance [IC] à 90 % : 1,80 à 11,29) pour une C_{max} moyenne géométrique observée à l'état d'équilibre de 899 ng/ml. Aucun effet n'a été observé sur la fréquence cardiaque ni sur la conduction cardiaque (intervalles PR, QRS et RR).

Efficacité et sécurité clinique

Etude Navigator

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'Ayvakyt ont été évaluées dans un essai clinique ouvert, multicentrique et à bras unique conduit chez des patients ayant un diagnostic confirmé de GIST et un indice de performance (IP) ECOG de 0 à 2. Au total, 217 patients ont reçu Ayvakyt à une posologie initiale 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 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).

Mutation D842V de PDGFRA

Au total, 38 patients atteints de GIST non résecables ou métastatiques avec la mutation D842V de PDGFRA ont été inclus et traités par Ayvakyt à une dose initiale de 300 mg ou de 400 mg une fois par jour.

Au cours de l'essai, 71 % des patients ont nécessité une réduction de la posologie initiale (dose réduite 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 traités par Ayvakyt : 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 dans l'étude Navigator étaient : âge médian de 64 ans (intervalle : 29-90 ans ; 42 % de patients âgés d'au moins 65 ans), 66 % d'hommes, 66 % de caucasiens, 95 % des patients présentaient un IP ECOG de 0-1 et 5 % un indice ECOG de 2. La majorité des patients (97%) présentait une maladie métastatique la plus grande lésion cible était > 5 cm pour 58 %, 90 % avaient déjà subi une résection chirurgicale, 13% (5/38) des patients étaient naïfs de traitement par inhibiteur de tyrosine kinase. Le nombre médian de traitement antérieur par inhibiteurs de tyrosine kinase était de 1 (intervalle : 0-5).

Les résultats d'efficacité de l'étude pivotale sont résumés dans le tableau 4. 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 4. Résumé des données d'efficacité

Paramètre d'efficacité	N = 38
TRG selon mRECIST 1.1 ¹ , (%) (IC à 95 %)	95 (82,3 ; 99,4)
Réponse Complète	13
Réponse Partielle	82
DR (mois), médiane (IC)	22,1 (14,1 : NE)

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

¹ 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 %.

Population âgée

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 d'Ayvakyt chez les patients âgés de 75 ans ou plus (8 % [3 sur 38]).

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).

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 administration d'Ayvakyt une fois par jour, l'état d'équilibre a été atteint en 15 jours. Après une dose unique et une administration répétée d'Ayvakyt, l'exposition systémique à l'Ayvakyt a été proportionnelle à la dose sur la plage de doses de 30 à 400 mg une fois par jour. La moyenne géométrique du ratio d'accumulation après administration répétée a été de 3,1 à 4,6.

La moyenne géométrique à l'état d'équilibre (CV%) de la concentration maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe concentration - temps (ASC_{0-tau}) d'Ayvakyt pour la dose de 300 mg une fois par jour, ont été de 813 ng/ml (52 %) et de 15 400 h-ng/ml (48 %), respectivement.

Absorption

Après administration de doses orales uniques d'Ayvakyt de 30 à 400 mg, le temps médian écoulé avant la concentration maximale (T_{max}) a été compris entre 2,0 et 4,1 heures après administration.

Effet des aliments

La C_{max} et l' ASC_{0-inf} d'Ayvakyt ont été augmentées de 59 % et 29 %, respectivement, chez des sujets sains ayant reçu Ayvakyt après un repas riche en lipides (environ 909 calories, 58 grammes de glucides, 56 grammes de lipides et 43 grammes de protéines), comparativement à la C_{max} et l' ASC_{0-inf} après une nuit à jeun.

Distribution

Ayvakyt se lie à 98,8 % aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* et la liaison n'est pas dépendante de la concentration. Le ratio de concentration sanguine sur concentration plasmatique est de 0,95. Après une dose orale unique de 300 mg d'Ayvakyt la moyenne géométrique du volume de distribution apparent (V_z/F) d'Ayvakyt a été de 17 l/kg, ce qui indique une distribution extensive depuis le plasma vers les tissus.

Biotransformation

Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme oxydatif d'Ayvakyt est médié principalement par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C9. Après administration d'une dose unique d'environ 310 mg (~100 μ Ci) de [14 C] Ayvakyt à des sujets sains, les principales voies métaboliques ont été l'oxydation, la glucuronidation, la désamination oxydative et la *N*-désalkylation. Ayvakyt intact (49 %) et ses métabolites, M690 (hydroxyglucuronide ; 35 %) et M499 (désamination oxydative ; 14 %) ont été les principaux composés radioactifs circulants. Après administration orale d'Ayvakyt à la dose de 300 mg une fois par jour, l'ASC à l'état d'équilibre des énantiomères constitutifs de M499, BLU111207 et BLU111208, représentent environ 35 % et 42 % de l'ASC d'Ayvakyt. Comparativement à Ayvakyt (Cl_{50} = 4 nM), les énantiomères BLU111207 (Cl_{50} = 41,8 nM) et BLU111208 (Cl_{50} = 12,4 nM) sont 10,5 et 3,1 fois moins puissants contre KIT D816V *in vitro*.

Des études *in vitro* ont démontré qu'Ayvakyt est un inhibiteur direct du CYP3A et du CYP2C9 et un inhibiteur du CYP3A4 dépendant du temps, à des concentrations cliniquement pertinentes (voir rubrique 4.5). *In vitro*, il a été démontré qu'Ayvakyt n'est pas inhibiteur des cytochromes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes.

In vitro, à des concentrations cliniquement pertinentes, Ayvakyt est inducteur du CYP3A (voir rubrique 4.5). In vitro, Ayvakyt n'est pas inducteur du CYP1A2 ni du CYP2B6 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Élimination

Après des doses uniques d'Ayvakyt de 30 à 400 mg, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'Ayvakyt a été de 32 à 57 heures.

Après administration orale d'Ayvakyt 300 mg une fois par jour, la moyenne géométrique à l'état d'équilibre de la clairance apparente orale (CL/F) d'Ayvakyt a été de 19,5 l/h.

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

Effets d'Ayvakyt sur les protéines de transport

In vitro, Ayvakyt 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.

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

Substances actives réduisant l'acidité gastrique

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été menée. Sur la base d'analyses pharmacocinétiques de population et non compartimentales pour les patients atteints de GIST prenant des agents réducteurs de l'acidité gastrique, l'effet des agents réducteurs de l'acidité gastrique sur la biodisponibilité d'AYVAKYT n'est pas cliniquement pertinent.

Populations particulières

Les analyses de pharmacocinétique de population indiquent que l'âge, l'origine ethnique, le sexe, le poids corporel et la concentration d'albumine n'ont pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique d'Ayvakyt.

Insuffisance hépatique

L'élimination hépatique étant une voie majeure d'excrétion d'Ayvakyt, une insuffisance hépatique pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'Ayvakyt. D'après une analyse de pharmacocinétique de population, les expositions à Ayvakyt ont été similaires entre 53 sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale inférieure à la limite supérieure de la normale [LSN] et ASAT > LSN ou bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la LSN et ASAT valeur indifférente), 6 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN et ASAT valeur indifférente) et 284 sujets présentant une fonction hépatique normale (bilirubine totale et ASAT inférieures à la LSN). La pharmacocinétique d'Ayvakyt chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3,0 fois la LSN et ASAT quelconque) n'a pas été étudiée.

Insuffisance rénale

D'après une analyse de pharmacocinétique de population, les expositions à Ayvakyt ont été similaires pour 88 sujets atteints d'insuffisance rénale légère (Clcr 60-89 ml/min), 24 sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (Clcr 30-59 ml/min) et 230 sujets présentant une fonction rénale normale (Clcr ≥ 90 ml/min), ce qui suggère qu'aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. La pharmacocinétique d'Ayvakyt n'a pas été étudiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (Clcr 15-29 ml/min) ou d'insuffisance rénale terminale (Clcr < 15 ml/min).

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité de doses répétées

Des études à doses répétées chez le chien ont indiqué une hémorragie et un œdème du plexus choroïde dans le cerveau à ≥ 0,4 fois l'exposition chez l'homme à la dose clinique de 300 mg une fois par jour. 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 de 300 mg une fois par jour. Cet effet n'a pas été observé chez le chien.

Mutagénicité/carcinogénicité

Ayvakyt 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 donc globalement non génotoxique. Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec Ayvakyt.

Embryotoxicité / Tératogénicité

Une étude combinée sur la fertilité mâle et femelle et le développement embryonnaire précoce a été menée chez le rat à des doses orales d'Ayvakyt 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^e jour de la gestation. Aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été constaté. La dose élevée de 30 mg/kg/jour est approximativement équivalente à la dose recommandée pour l'homme, sur la base de la surface corporelle.

Ayvakyt 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 embryo-fœtal chez le rat.

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 qu'Ayvakyt a un léger potentiel de phototoxicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline
Copolydone
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé :

Talc
Macrogol
Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

30 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament doit être conservé à température ambiante entre 15 °C – 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (HDPE) avec bouchon à sécurité enfant, opercule en aluminium thermoscellé par induction et présence d'un dessiccant.

Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés.

6.6. Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

BLUEPRINT MEDICINES (FRANCE) SAS
140 BIS RUE DE RENNES
75006 PARIS
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

CIP 34009 589 023 2 1 : 1 flacon de 30 comprimés pelliculés

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

▪ 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

▪ 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

▪ 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie.