

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

**AYVAKYT 100 mg, comprimé pelliculé
avapritinib**

Encadré

Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets nocifs qu'il peut provoquer.

Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament : elle contient des informations importantes pour votre traitement.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.

Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

Que contient cette notice ?

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

1. QU'EST-CE QUE AYVAKYT ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

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

Ayvakyt est un médicament anticancéreux qui contient une substance active appelée avapritinib.

Ce médicament bloque l'action d'un groupe spécial de protéines appelées kinases. Ces protéines favorisent la croissance des cellules cancéreuses.

Ayvakyt est utilisé pour traiter des patients adultes souffrant d'un certain type de cancer de l'estomac, de l'intestin ou de l'œsophage, nommé tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) qui ne peut pas être traité par chirurgie (non résécable) ou qui s'est répandu vers d'autres parties du corps (métastatique). Ces tumeurs présentent habituellement des modifications (mutations) au niveau de protéines spécifiques.

Ce produit est destiné au traitement des GIST qui présentent une mutation spécifique (D842V) d'une protéine spécifique (récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes [PDGFRA pour « platelet-derived growth factor receptor alpha »])

Si vous avez des questions sur le mode d'action d'Ayvakyt ou si vous souhaitez savoir pourquoi ce médicament vous a été prescrit, interrogez votre médecin.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE AYVAKYT ?

AYVAKYT sera uniquement initié par un médecin spécialisé en oncologie.

Ne prenez jamais Ayvakyt :

- Si vous êtes allergique à Ayvakyt ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Si l'une des situations suivantes vous concerne, prévenez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Ayvakyt :

- Si vous avez souffert d'un anévrisme vasculaire (élargissement et affaiblissement d'une paroi des vaisseaux sanguins) ou des saignements dans votre cerveau au cours de l'année précédente,
- Si vous avez ou avez eu des problèmes de saignement ou si vous êtes traité par un médicament pour fluidifier le sang (antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant), car Ayvakyt pourrait alors augmenter le risque d'hémorragie,
- Si vous prenez ou avez pris dans les 10 derniers jours avant la prescription d'Ayvakyt de l'aspirine, un anti-inflammatoire non-stéroïdien, ou tout autre traitement (cf. rubrique Ayvakyt et autres médicaments),
- Si vous êtes en cours de traitement pour une épilepsie,
- Si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse (voir rubrique «Grossesse»),
- Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter (voir rubrique « Allaitement »),

Avant de débiter le traitement, votre médecin effectuera ou vous prescrira des examens notamment

- un électrocardiogramme afin de vérifier le bon fonctionnement de votre cœur,
- des tests « cognitifs » de référence, afin d'évaluer en particulier votre mémoire, vos capacités d'abstraction, de calcul, d'orientation, votre attention,
- un bilan sanguin et urinaire afin de vérifier votre numération formule sanguine ainsi que le bon fonctionnement de votre foie et de vos reins

Ces examens seront régulièrement contrôlés par votre médecin et il pourra être amené à modifier la posologie de votre traitement par Ayvakyt.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Ayvakyt.

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien, si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant votre traitement par Ayvakyt :

- Des maux de tête intenses, des troubles de la vision, une somnolence importante ou une faiblesse importante d'un côté du corps, car ils peuvent être révélateurs de saignement dans votre cerveau,
- Présence de sang dans les selles, des selles noires, douleurs abdominales, toux avec crachat de sang/vomissements de sang, car ils peuvent être révélateurs de saignements,
- Des pertes de mémoire, des modifications de votre mémoire, des modifications de votre comportement (confusion),
- Des difficultés pour respirer, un essoufflement ou une prise de poids très rapide, car ils peuvent être révélateurs d'une rétention d'eau dans votre corps,
- Des changements dans votre rythme cardiaque (battements de cœur anormaux), des évanouissements, des vertiges, car ils peuvent être révélateur de changements dans l'activité électrique (observés sur l'électrocardiogramme) du cœur, ou d'un rythme anormal,

- Des problèmes digestifs sévères tels que diarrhée, nausées et vomissements,
- Si vous remarquez des changements sur votre peau. En effet, Ayvakyt peut rendre votre peau beaucoup plus sensible au soleil ou aux rayons ultra-violets (UV). Aussi, vous devez éviter l'exposition au soleil, porter des vêtements couvrants et utiliser un écran solaire ayant un indice de protection solaire élevé (SPF) pendant toute la durée de votre traitement et jusqu'à au moins 12 jours après l'arrêt du traitement,

Votre médecin pourra ajuster, ou interrompre provisoirement ou définitivement votre traitement par Ayvakyt.

Enfants et adolescents

Ayvakyt n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Ayvakyt

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament y compris des médicaments à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance.

Vous devez également prévenir votre médecin si vous prenez déjà Ayvakyt et qu'un nouveau médicament que vous ne preniez pas auparavant vous est prescrit pendant le traitement par Ayvakyt.

Cela est dû au fait qu'Ayvakyt peut affecter le mode d'action d'autres médicaments. D'autres médicaments peuvent aussi affecter le mode d'action d'Ayvakyt.

Il est particulièrement important de mentionner tout médicament entrant dans les catégories suivantes :

Les médicaments suivants peuvent augmenter les taux de principe actif (avapritinib) dans votre corps et entraîner une intensification des effets indésirables.

- Bocéprévir : médicament utilisé dans le traitement de l'hépatite C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir : médicaments utilisés pour traiter les infections par le virus de l'immunodéficience humaine / syndrome d'immunodéficience acquise (VIH/SIDA),
- Clarithromycine, érythromycine, télithromycine : médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes,
- Itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole : médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques graves,
- Conivaptan : médicament utilisé pour traiter des taux sanguins faibles de sodium (hyponatrémie).

Les médicaments suivants peuvent réduire les taux de principe actif (avapritinib) et diminuer l'efficacité de l'Ayvakyt :

- Rifampicine : médicament utilisé pour traiter plusieurs types d'infections bactériennes, incluant la tuberculose (TB),
- Carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, phénobarbital : médicaments utilisés pour le traitement de différents types de convulsion et crises d'épilepsie,
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) : médicament de phytothérapie utilisé contre la dépression,
- Bosentan : médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire
- Efavirenz et étravirine : médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH/le SIDA,
- Modafinil : médicament utilisé pour traiter les troubles du sommeil,
- Dabrafénib : médicament utilisé pour traiter certains types de cancers qui présentent une mutation génétique (BRAF),
- Nafcilline : médicament utilisé pour traiter les infections dues à certaines bactéries,
- Dexaméthasone : médicament utilisé pour réduire l'inflammation.

Ayvakyt peut affecter l'efficacité des médicaments suivants et/ou augmenter leurs effets indésirables.

- Warfarine : médicament utilisé pour fluidifier le sang (anticoagulant),
- Alfentanil : médicament utilisé comme analgésique pour contrôler la douleur et comme agent anesthésique,
- Atazanavir : médicament utilisé pour traiter une infection par le VIH/le SIDA,
- Midazolam : médicament utilisé pour l'anesthésie, pour la sédation ou pour diminuer l'anxiété,

- Simvastatine : médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol,
- Sirolimus, tacrolimus : médicaments utilisés pour prévenir le rejet de transplantation d'organe.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre quelque médicament que ce soit.

Ayvakyt avec des aliments et boissons

Évitez tout produit contenant du pamplemousse pendant le traitement car ce type d'aliments ou de boissons peut modifier la quantité d'Ayvakyt dans votre corps.

Grossesse et allaitement

Grossesse :

- Ayvakyt ne doit pas être utilisé pendant la grossesse,
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament,
- Vous devez faire un test de grossesse avant de commencer le traitement par Ayvakyt et si nécessaire, au cours du traitement,
- Si vous êtes une femme susceptible de procréer, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée de votre traitement par Ayvakyt et la poursuivre pendant au moins 1 mois après la prise de la dernière dose,
- Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception efficaces qui pourraient être adaptées à votre situation.

Allaitement :

- Veuillez informer votre médecin si vous allaitez,
- Vous ne devez pas allaiter au cours du traitement par Ayvakyt et pendant au moins 2 semaines après la prise de la dernière dose,
- On ne sait pas si Ayvakyt passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous devez être prudent (e) lorsque vous conduisez des véhicules ou utilisez des machines. Ayvakyt peut provoquer des symptômes qui affectent les capacités de concentration et de réaction (voir rubrique 4).

Informations sur les autres composants de ce médicament

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

3. COMMENT PRENDRE AYVAKYT ?

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

- Ayvakyt se présente sous forme de comprimé dosé à 100 mg,
- La dose recommandée est 300 mg une fois par jour. Une réduction de la posologie peut être justifiée en fonction de la tolérance individuelle,
- Prenez Ayvakyt une fois par jour à la même heure tous les jours,
- Ayvakyt doit être pris à jeun. Vous ne devez pas consommer de nourriture au minimum au cours des deux heures qui précèdent et pendant l'heure qui suit la prise d'Ayvakyt,
- Avalez-le ou les comprimés en entier avec un verre d'eau. Ils ne doivent être ni croqués, ni mâchés ni dissous,
- Ne mangez pas de pamplemousses et ne buvez pas de jus de pamplemousse car cela pourrait faire augmenter la quantité d'Ayvakyt dans votre sang jusqu'à un niveau nocif,
- Si vous vomissez après la prise d'Ayvakyt, ne prenez pas d'autres comprimés avant votre prochaine prise programmée.

Prenez toujours Ayvakyt exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Votre médecin vous dira exactement combien de comprimés d'Ayvakyt vous devez prendre. Ne modifiez pas la dose sans en parler à votre médecin. Il est possible que votre médecin diminue votre dose ou vous demande d'arrêter temporairement de prendre Ayvakyt si un effet indésirable survient.

La prise d'Ayvakyt peut recommencer à la même dose ou à une dose réduite, dès que l'effet indésirable s'est dissipé ou est contrôlé.

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

Si vous avez pris plus de comprimés que la dose recommandée, arrêtez immédiatement la prise d'Ayvakyt et contactez votre médecin immédiatement. Vous aurez peut-être besoin de soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Ayvakyt

Si vous oubliez une dose d'Ayvakyt prenez-la dès que vous vous en rendez compte, sauf si la prochaine dose doit être prise dans les 8 heures qui suivent. Prenez la dose suivante à l'heure prévue.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Ayvakyt

Vous ne devez pas arrêter de prendre Ayvakyt sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. C'est pourquoi, ce traitement implique une surveillance particulière de la part du médecin et des examens réguliers, notamment sanguins. Lorsque vous prenez Ayvakyt, vous pouvez présenter certains effets indésirables graves (cf. rubrique 2). Votre médecin peut diminuer votre dose, arrêter votre traitement pendant une courte période ou arrêter complètement votre traitement.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable répertorié ci-dessous, parlez-en immédiatement à votre médecin.

D'autres effets indésirables peuvent inclure :

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- baisse des globules rouges (anémie)
- diminution du nombre de globules blancs
- résultats anormaux aux tests sanguins
- diminution de l'appétit/de la prise de nourriture
- perte de mémoire, modifications de la mémoire ou confusion (effets cognitifs)
- étourdissements
- effets sur le goût
- augmentation de la production de larmes
- maux de ventre
- nausées, des haut-le-cœur et/ou vomissements
- diarrhées
- sécheresse
- brûlures d'estomac, constipation, flatulences
- taux sanguins élevés de bilirubine, substance fabriquée par le foie
- éruption cutanée
- modification de la couleur des cheveux et des poils
- gonflement (par exemple pieds, chevilles, visage, yeux, articulation, etc.)
- fatigue
- tests de la fonction hépatique anormaux

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

- douleur au niveau de la bouche, des lèvres ou de la langue, muguet

- yeux rouges ou douloureux avec ou sans vision trouble
- facilité à présenter des bleus/tendance au saignement
- déshydratation
- effets sur l'humeur
- difficulté à s'endormir (insomnie)
- saignement dans le cerveau
- diminution des sensations, engourdissement, picotements ou sensibilité accrue à la douleur au niveau des membres
- manque de force ou somnolence inhabituelle
- troubles du langage ou enrouement de la voix
- troubles du mouvement
- maux de tête
- tremblements
- coloration jaune du blanc des yeux
- augmentation de la sensibilité à la lumière
- hypertension
- bras ou jambes froids
- essoufflement
- nez bouché,
- toux, y compris produisant du mucus
- augmentation du liquide dans l'abdomen
- difficultés à avaler
- augmentation de la production de salive
- peau rouge ou démangeaisons
- décoloration de la peau
- chute de cheveux
- douleur
- présence de sang dans les urines
- insuffisance rénale
- fièvre ou sensation de gêne générale (signes d'infection)
- augmentation dans le sang de la quantité d'une enzyme importante pour la fonction musculaire dans le corps (créatine phosphokinase)
- prise ou perte de poids
- modification de l'activité électrique du cœur

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

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

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

En signalant les effets indésirables, vous ou votre enfant contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER AYVAKYT ?

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

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

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

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le flacon est endommagé ou présente des signes d'altération.

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

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient AYVAKYT

La substance active est : avapritinib. Chaque comprimé pelliculé contient 100 milligrammes d'avapritinib.

Les autres composants sont :

Le noyau du comprimé contient : cellulose microcristalline, copovidone, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

L'enrobage du comprimé contient : talc, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique et dioxyde de titane (E 171).

Qu'est-ce que Ayvakyt et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de 100 mg d'Ayvakyt sont ronds, blancs.

Ayvakyt est présenté dans un flacon de 30 comprimés pelliculés.

Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation

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

Exploitant de l'autorisation temporaire d'utilisation

PHARMA BLUE
9 AVENUE PERCIER
75008 PARIS
FRANCE

Fabricant

ALMAC CLINICAL SERVICES, LTD
SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE,
9 CHARLESTOWN ROAD
CRAIGAVON, BT63 5PW,
UNITED KINGDOM

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).