



## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATION ACCÈS PRÉCOCE POST-AMM <sup>1</sup>

ITK  
KIT,  
PDGFRA

- Thérapie ciblée : **inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de type 1, sélectif des récepteurs KIT** (mutation D816V) et **PDGFRA** (platelet-derived growth factor receptor alpha) (mutation D842V).
- Indications : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de :
  - **Mastocytose systémique avancée (AdvSM) : agressive (ASM), associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN) ou leucémie à mastocytes (MCL)**, après au moins un traitement systémique, après échec ou intolérance à la midostaurine [Accès précoce]
  - **Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)** non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA) [Indication sans prise en charge définie à ce jour]

## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES <sup>1</sup>

- Comprimé pelliculé blanc, portant l'inscription « BLU » sur un côté et le dosage sur l'autre, dosé à **25, 50, 100, 200 ou 300 mg**
- Flacon de 30 comprimés
- Conservation à température ambiante
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

## PRESCRIPTION ET DISPENSATION <sup>2</sup>

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale, de médecine interne ou de cancérologie.
- Surveillance particulière pendant le traitement.
- Dispensation en pharmacies hospitalières (rétrocession)



Posologie usuelle recommandée : **200 mg/jour dans l'AdvSM** et **300 mg/jour dans la GIST**, 1 prise/jour ; traitement en continu jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable

Adaptations possibles (voir § 4.2 RCP) : arrêt définitif, suspension temporaire ou réduction posologique selon les effets indésirables et leur grade. La réduction posologique se fait par palier : AdvSM = 100 mg/jour, puis 50 mg/jour, 25 mg/jour ; GIST = 200 mg/jour puis 100 mg/jour.

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE <sup>1</sup>



- IR **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IR **sévère** ou **terminale** : utilisation non recommandée



- IH **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IH **sévère** : dose initiale réduite à 100 mg/jour

Modalités de prise : 1 prises/jour  
**à heure fixe, en dehors des repas**


- (au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas)
- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 16h** : prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.
- **En cas d'oubli d'une prise de plus de 16h** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans le doubler. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES <sup>1</sup>

◆ NFS	Surveillance biologique toutes les 2 semaines pendant les 8 premières semaines, puis surveillance biologique toutes les 2 semaines si plaquettes < 75 G/L, toutes les 4 semaines si plaquettes comprises entre 75 et 100 G/L et en cas d'indication clinique si plaquettes > 100 G/L.
◆ Fonction hépatique	Surveillance biologique régulière (ALAT, ASAT, bilirubine)
◆ Fonction neurologique	Surveillance clinique régulière de l'apparition de signes et de symptômes d'événements cognitifs (apparition/aggravation d'une étourderie, confusion et/ou difficultés de fonctionnement cognitif)
◆ Fonction cardiaque	Evaluation régulière de l'intervalle QT par ECG en cas de prise concomitante avec des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT
◆ Poids	Risque d'œdèmes localisés, surveillance régulière du poids et des symptômes respiratoires évocateurs d'une rétention d'eau
◆ Contraception	Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant un mois après la dernière prise.
◆ Grossesse/Allaitement	Traitement non recommandé pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement et durant les 2 semaines qui suivent la dernière prise.


Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	⚠ Toxicité hématologique de l'avapritinib ; avis spécialiste
	Millepertuis	⚠ ↘ Concentration (C°) plasmatique de l'avapritinib ( <b>inefficacité</b> )
Association déconseillée	<b>Inhibiteurs puissants/modérés du CYP3A4</b> <i>Clarithromycine, inhibiteurs de protéase, pamplemousse, posaconazole...</i>	↗ C° plasmatique de l'avapritinib ( <b>toxicité</b> ) → Si association inévitable, diminuer la posologie initiale à 50 mg/jour dans l'AdvSM et à 100 mg/jour dans la GIST
	<b>Inducteurs puissants/modérés du CYP3A4</b> <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine...</i>	↘ C° plasmatique de l'avapritinib ( <b>inefficacité</b> )
A prendre en compte	<b>Antiacides gastriques, résines chélatrices (colestyramine, sévélamer...), topiques gastro-intestinaux</b>	↘ Absorption intestinale de l'avapritinib ( <b>inefficacité</b> ) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
	<b>Substrats du CYP3A4 à MTE</b> <i>Évérolimus, tacrolimus...</i>	⚠ Risque de modification des concentrations plasmatiques des substrats → Prudence en cas d'administration concomitante de l'avapritinib
	<b>Substrats de P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K et BSEP (Atorvastatine, bisoprolol, ciclosporine, colchicine, dabigatran, digoxine, metformine...)</b>	⚠ Risque de modification des concentrations plasmatiques des substrats
	<b>Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles</b>	⚠ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : <a href="#">HEDRINE</a> )

BSEP : bile salt export pump ; BCRP : protéine de résistance du cancer du sein étroite ; MATE : multidrug and toxic compound extrusion ; MTE : marge thérapeutique ; P-gp : glycoprotéine-P

 **Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**  
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

## GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1, 4

Toxicité	Conduite à tenir
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Eruption cutanée, photosensibilité	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émoullissant ± traitement des surinfections selon la sévérité. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3 (érythème couvrant &gt; 30 % de la surface corporelle et érythème avec bulles ; nécessitant un traitement par corticoïdes per os ; nécessité d'un traitement antalgique (ex : morphiniques ou AINS) ; voir § 4.2 du RCP)</b>
<b>Affections du système nerveux central</b>	
Troubles cognitifs, de la mémoire, confusion	Surveillance clinique adaptée (cf. page 1). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 1</b> (voir § 4.2 du RCP).
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Effets digestifs : constipation, diarrhée, nausées, vomissements	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <b>En cas de constipation</b> : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récives). Surveillance du transit. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3 (constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP)</b> . <b>En cas de diarrhée</b> : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3 (augmentation de 7 selles ou plus/j par rapport à l'état habituel ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre)</b> . <b>En cas de nausées/vomissements</b> : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3 (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation)</b> .
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3 (Hb &lt; 8 g/dL, GB &lt; 2 G/L, PNN &lt; 1 G/L, plaquettes &lt; 50 G/L ; voir § 4.2 du RCP)</b> .
<b>Affections vasculaires</b>	
Hémorragies notamment intracrâniennes	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important ou de signes et symptômes neurologiques cliniquement significatifs (maux de tête sévères, problèmes de vision, somnolence et/ou faiblesse localisée)
<b>Troubles généraux</b>	
Fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3 (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP)</b> .
Œdèmes périphériques	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, la mise en place d'un traitement symptomatique peut être nécessaire (diurétiques). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3 (écart &gt; 30% en volume entre les membres, déviation macroscopique des contours anatomiques habituels, interférence avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP)</b> .

 D'autres EI peuvent survenir : allongement du QT, alopecie, changements de couleur des cheveux, neuropathie périphérique, prise de poids, sécrétion lacrymale accrue... (liste non exhaustive, voir RCP).

**Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.**

**Voir la « fiche patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients**

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 08/11/2023) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 09/2023](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](#) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](#)