

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AYVAKYT 25 mg филмирани таблетки  
AYVAKYT 50 mg филмирани таблетки  
AYVAKYT 100 mg филмирани таблетки  
AYVAKYT 200 mg филмирани таблетки  
AYVAKYT 300 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

### AYVAKYT 25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg авапритиниб (avapritinib).

### AYVAKYT 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg авапритиниб (avapritinib).

### AYVAKYT 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg авапритиниб (avapritinib).

### AYVAKYT 200 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg авапритиниб.

### AYVAKYT 300 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg авапритиниб.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

### AYVAKYT 25 mg филмирани таблетки

Кръгла, бяла филмирана таблетка с диаметър 5 mm с вдлъбнат релефен текст. От едната страна е „BLU“, а от другата „25“.

### AYVAKYT 50 mg филмирани таблетки

Кръгла, бяла филмирана таблетка с диаметър 6 mm с вдлъбнат релефен текст. От едната страна е „BLU“, а от другата „50“.

#### AYVAKYT 100 mg филмирани таблетки

Кръгла, бяла филмирана таблетка с диаметър 9 mm с отпечатани със синьо мастило „BLU“ от едната страна и „100“ от другата.

#### AYVAKYT 200 mg филмирани таблетки

Овална, бяла филмирана таблетка с дължина 16 mm и ширина 8 mm с отпечатани със синьо мастило „BLU“ от едната страна и „200“ от другата.

#### AYVAKYT 300 mg филмирани таблетки

Овална, бяла филмирана таблетка с дължина 18 mm и ширина 9 mm с отпечатани със синьо мастило „BLU“ от едната страна и „300“ от другата.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

#### Неоперабилен или метастатичен гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ)

AYVAKYT е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с неоперабилни или метастатични гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ), при който има D842V мутация на рецептор алфа на тромбоцитния растежен фактор (PDGFRA).

#### Авансирала системна мастоцитоза (AdvSM)

AYVAKYT е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с агресивна системна мастоцитоза (ASM), системна мастоцитоза със свързана хематологична неоплазма (SM-AHN) или мастоцитна левкемия (MCL), след поне една системна терапия.

#### Индолентна системна мастоцитоза (ISM)

AYVAKYT е показан за лечението на възрастни пациенти с индолентна системна мастоцитоза (ISM), с умерено тежки до тежки симптоми, при които не се постига задоволителен контрол със симптоматично лечение (вж. точка 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Терапията трябва да се започне от медицински специалист с опит в диагностицирането и лечението на заболявания, за които е показан авапритиниб (вж. точка 4.1).

#### Дозировка

##### *Неоперабилен или метастатичен ГИСТ*

При ГИСТ препоръчителната начална доза авапритиниб е 300 mg перорално веднъж дневно на празен стомах (вж. Начин на приложение). Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност.

Изборът на пациенти за лечение на неоперабилен или метастатичен ГИСТ, при който има PDGFRA D842V мутация, трябва да се основава на валидиран тест.

Трябва да се избягва съпътстващо приложение на авапритиниб със силни или умерени инхибитори на CYP3A. Ако не може да се избегне съпътстващо приложение с умерен инхибитор на CYP3A, началната доза на авапритиниб трябва да бъде намалена от 300 mg на 100 mg перорално веднъж дневно (вж. точка 4.5).

### Авансирала системна мастоцитоза

При AdvSM препоръчителната начална доза авапритиниб е 200 mg перорално веднъж дневно на празен стомах (вж. Начин на приложение). Тази доза 200 mg веднъж дневно също така е максималната препоръчителна доза, която пациенти с AdvSM не трябва да надвишават. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност.

Лечение с авапритиниб не е препоръчително при пациенти с брой тромбоцити  $< 50 \times 10^9/l$  (вж. Таблица 2 и точка 4.4)

Трябва да се избягва съпътстващо приложение на авапритиниб със силни или умерени инхибитори на CYP3A. Ако не може да се избегне съпътстващо приложение с умерен инхибитор на CYP3A, началната доза на авапритиниб трябва да бъде намалена от 200 mg на 50 mg перорално веднъж дневно (вж. точка 4.5).

### Индолентна системна мастоцитоза

При ISM препоръчителната доза авапритиниб е 25 mg перорално веднъж дневно на празен стомах (вж. Начин на приложение). Тази доза 25 mg веднъж дневно е също максималната препоръчителна доза, която не трябва да бъде надвишавана при пациенти с ISM. Лечението на ISM трябва да продължи до прогресия на заболяването или възникване на неприемлива токсичност.

Съпътстващата употреба на авапритиниб със силни или умерени инхибитори на CYP3A трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

### Корекции на дозата при нежелани реакции

Независимо от показанието може да се обмисли прекъсване на лечението със или без намаляване на дозата, за да се овладеят нежеланите реакции въз основа на тежестта и клиничната картина.

Дозата трябва да се коригира според препоръките въз основа на безопасността и поносимостта.

Намаляване и корекции на дозата при нежелани реакции се препоръчват при пациенти с ГИСТ, AdvSM или ISM и са представени в Таблицы 1 и 2.

**Таблица 1. Препоръчително намаляване на дозата AYVAKYT при нежелани реакции**

| Намаляване на дозата | ГИСТ (начална доза 300 mg) | AdvSM (начална доза 200 mg) | ISM (начална доза 25 mg)* |
|----------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Първо                | 200 mg веднъж дневно       | 100 mg веднъж дневно        | 25 mg през ден            |
| Второ                | 100 mg веднъж дневно       | 50 mg веднъж дневно         | -                         |
| Трето                | -                          | 25 mg веднъж дневно         | -                         |

\* пациентите с ISM, за които е необходимо понижаване на дозата под 25 mg през ден, трябва да спрат лечението.

**Таблица 2. Препоръчителни корекции на дозата AYVAKYT при нежелани реакции**

| Нежелана реакция                                   | Тежест*        | Корекция на дозата                                                                              |
|----------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Пациенти с ГИСТ, AdvSM или ISM</b>              |                |                                                                                                 |
| <b>Интракраниална хеморагия</b><br>(вж. точка 4.4) | Всички степени | Окончателно прекратете приложението на AYVAKYT.                                                 |
| <b>Когнитивни ефекти**</b><br>(вж. точка 4.4)      | Степен 1       | Продължете със същата доза, намалете дозата или прекъснете до подобряване до изходното ниво или |

|                                                                   |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   |                                | отзвучаване. Възобновете при същата доза или при намалена доза.                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                   | Степен 2 или степен 3          | Прекъснете терапията до подобрение до изходното ниво, степен 1 или отзвучаване. Възобновете при същата доза или при намалена доза.                                                                                                                                               |
|                                                                   | Степен 4                       | Окончателно прекратете приложението на АУВАКУТ.                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Други нежелани реакции</b><br>(вж. също точка 4.4 и точка 4.8) | Степен 3 или степен 4          | Прекъснете лечението до постигане на степен по-малка или равна на 2. Възобновете при същата доза или намалена доза, ако е оправдано.                                                                                                                                             |
| <b>Пациенти с AdvSM</b>                                           |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Тромбоцитопения</b><br>(вж. точка 4.4)                         | По-малко от $50 \times 10^9/l$ | Прекъснете приложението, докато броят на тромбоцитите стане $\geq 50 \times 10^9/l$ , след което възобновете при намалена доза (вж. Таблица 1). Ако броят на тромбоцитите не се възстанови над $50 \times 10^9/l$ , обмислете лечение за възстановяване на броя на тромбоцитите. |

\* Тежестта на нежеланите реакции, оценена според Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI) версия 4.03 и 5.0

\*\* Нежелани реакции с влияние върху дейностите от ежедневието (Activities of Daily Living, ADL) за нежелани реакции от степен 2 или по-висока

### Пропуснати дози

Ако се пропусне доза авапритиниб, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза, освен ако следващата планирана доза не е в рамките на 8 часа (вж. Метод на приложение). Ако дозата не е приета и до следващата доза остават по-малко от 8 часа, тогава тази доза трябва да се пропусне и пациентът трябва да възобнови лечението със следващата планирана доза.

Ако се появи повръщане след прием на доза авапритиниб, пациентът не трябва да взема допълнителна доза, а да продължи със следващата планирана доза.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и повече (вж. точка 5.2). Клиничните данни при пациентите с ISM на възраст 75 и повече години са ограничени (вж. точка 5.1).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин в горната граница на нормата [ГГН] и аспартат аминотрансфераза (АСАТ) >ГГН или общ билирубин над 1 до 1,5 пъти горната граница на нормата и всяка стойност на АСАТ) и

умерено чернодробно увреждане (общ билирубин >1,5 до 3,0 пъти ГГН и всяка стойност на АСАТ). За пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) се препоръчва променена начална доза авапритиниб. Началната доза авапритиниб трябва да се понижи от 300 mg на 200 mg перорално веднъж дневно за пациенти с ГИСТ, от 200 mg на 100 mg перорално веднъж дневно за пациенти с AdvSM и от 25 mg перорално веднъж дневно на 25 mg перорално през ден за пациенти с ISM (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко и умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CLCr] 30-89 ml/min, изчислен по Cockcroft-Gault). Авапритиниб не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CLCr 15-29 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност (CLCr <15 ml/min), поради това употребата му при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност не може да бъде препоръчана (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на AYVAKYT при деца на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

AYVAKYT е за перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат на празен стомах поне 1 час преди или поне 2 часа след хранене (вж. точка 5.2).

Пациентите трябва да гълтат таблетките цели с чаша вода.

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Хеморагии

Авапритиниб се свързва с повишена честота на хеморагични нежелани реакции, включително сериозни и тежки нежелани реакции като стомашно-чревни кръвоизливи, интракраниална хеморагия при пациенти с неоперабилен или метастатичен ГИСТ или AdvSM. Стомашно-чревните хеморагични нежелани реакции са най-често съобщаваните хеморагични нежелани реакции по време на лечение с авапритиниб на неоперабилен или метастатичен ГИСТ, като също така има прояви на чернодробна и туморна хеморагия при пациенти с ГИСТ (вж. точка 4.8).

Рутинното наблюдение за хеморагични нежелани реакции при пациенти с ГИСТ или AdvSM трябва да включва физикален преглед. Трябва да има проследяване на пълната кръвна картина, включително на тромбоцитите, и коагулационните параметри при пациенти с ГИСТ или AdvSM, особено при пациенти със състояния, предразполагащи към кръвене, и при тези, лекувани с антикоагуланти (напр. варфарин и фенпрокумон) или други съпътстващи лекарствени продукти, които повишават риска от кръвене.

#### Интракраниални хеморагии

При пациенти с ГИСТ или AdvSM, получавали авапритиниб, се появява нежеланата реакция интракраниална хеморагия.

Преди започване на авапритиниб във всякава доза рискът от интракраниална хеморагия трябва да се обмисли внимателно при пациенти с потенциално повишен риск, включително тези с анамнеза за васкуларна аневризма, интракраниална хеморагия, мозъчно-съдов инцидент в рамките на предходната година, съпътстваща употреба на антикоагуланти или тромбоцитопения.

Пациентите, които развият клинично значими неврологични признаци и симптоми (напр. силно главоболие, проблеми със зрението, сънливост и/или фокална слабост) по време на лечението с авапритиниб, трябва да прекъснат приема на авапритиниб и да информират незабавно своя медицински специалист. По преценка на лекаря въз основа на тежестта и клиничната картина може да се извърши образно изследване на мозъка чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) или компютърна томография (КТ).

При пациенти с наблюдавана интракраниална хеморагия по време на лечението с авапритиниб при всяко показание, независимо от степента на тежест, приемът на авапритиниб трябва да бъде окончателно прекратен (вж. точка 4.2).

#### *Неоперабилен или метастатичен ГИСТ*

Има съобщения за случаи на сериозна нежелана реакция – интракраниална хеморагия при пациенти с неоперабилен или метастатичен ГИСТ, получаващи авапритиниб (вж. точка 4.8). Точният механизъм е неизвестен.

Липсва опит от клинични проучвания с използване на авапритиниб при пациенти с мозъчни метастази.

#### *Авансирала системна мастоцитоза*

Има съобщения за случаи на сериозна нежелана реакция – интракраниална хеморагия при пациенти с AdvSM, получаващи авапритиниб (вж. точка 4.8). Точният механизъм е неизвестен. Честотата на интракраниална хеморагия е по-висока при пациенти с брой на тромбоцитите  $<50 \times 10^9/l$  и при пациенти с начална доза  $\geq 300$  mg.

Предвид горепосоченото трябва да се направи изследване на броя на тромбоцитите преди започване на терапията. Употребата на авапритиниб не е препоръчителна при пациенти с брой на тромбоцитите  $<50 \times 10^9/l$ . След започване на лечението броят на тромбоцитите трябва да се проследява на всеки 2 седмици през първите 8 седмици независимо от броя на тромбоцитите на изходното ниво. След 8 седмици на лечение проследявайте броя на тромбоцитите на всеки 2 седмици (или по-често, ако е клинично показано), ако стойностите са по-ниски от  $75 \times 10^9/l$ ; на всеки 4 седмици, ако стойностите са между 75 и  $100 \times 10^9/l$ , и когато е клинично показано, ако стойностите са по-високи от  $100 \times 10^9/l$ .

Когато броят на тромбоцитите е  $<50 \times 10^9/l$ , временно прекъснете авапритиниб. Може да се наложи да се предприемат мерки за поддържане на броя на тромбоцитите в норма и трябва да се спазва препоръчителната корекция на дозата според Таблица 2 (вж. точка 4.2).

Тромбоцитопенията като цяло е обратима чрез намаляване или прекъсване на авапритиниб в клиничните проучвания. Максималната доза при пациенти с AdvSM не трябва да надвишава 200 mg веднъж дневно.

#### Когнитивни ефекти

Когнитивни ефекти като нарушение на паметта, когнитивно разстройство, състояние на обърканост и енцефалопатия могат да възникнат при пациенти, получаващи авапритиниб (вж. точка 4.8). Механизмът на когнитивните ефекти не е известен.

Препоръчва се пациентите с ГИСТ или AdvSM да бъдат клинично проследявани за признаци и симптоми на когнитивни събития като ново или засилено влошаване на паметта, обърканост и/или затруднения в когнитивното функциониране. Пациентите с ГИСТ или AdvSM трябва да

уведомят незабавно своя медицински специалист, ако се появят нови или влошаващи се когнитивни симптоми.

При пациенти с ГИСТ или AdvSM с наблюдавани когнитивни ефекти, свързани с лечението с авапритиниб, трябва да се спазва препоръчителната корекция на дозата в Таблица 2 (вж. точка 4.2). В клинични проучвания, проведени при пациенти с ГИСТ и AdvSM, при намаляване или прекъсване на дозата настъпва подобрене на когнитивните ефекти степен  $\geq 2$  в сравнение с неприлагането на мерки.

При пациенти с ISM когнитивните ефекти могат да бъдат един от симптомите на заболяването. Пациентите с ISM трябва да уведомят своя медицински специалист, ако получат нови или влошаващи се когнитивни симптоми.

#### Задържане на течности

Съобщава се за случаи на задържане на течности, включително тежки случаи на локализиран оток (лицев, периорбитален, периферен оток и/или плеврален излив) или генерализирани отоци, като най-ниската категория по честота е „чести“ при пациенти с неоперабилен или метастатичен ГИСТ, които приемат авапритиниб. Други локализирани отоци (ларингеален оток и/или перикарден излив) се съобщават като „нечести“ (вж. точка 4.8).

При пациенти с AdvSM се наблюдават локализиран (лицев, периорбитален, периферен, белодробен оток, перикарден и/или плеврален излив) или генерализиран оток и асцит най-малко с категория по честота „чести“ (вж. точка 4.8). Други локализирани отоци (ларингеален оток) се съобщават като „нечести“.

Поради това се препоръчва пациентите с ГИСТ или AdvSM да бъдат оценявани за тези нежелани реакции, включително редовна оценка на теглото и респираторните симптоми. Трябва да се изследват внимателно за неочаквано бързо наддаване на тегло или респираторни симптоми, които показват задържане на течности, и да се предприемат подходящи поддържащи грижи и терапевтични мерки, например диуретици. При пациенти с ГИСТ или AdvSM с асцит е препоръчително да се оцени етиологията му.

При пациенти с ISM се съобщава за локализирани (периферни, лицеви) отоци с категория на честота най-малко „чести“ (вж. точка 4.8).

#### Удължаване на QT интервала

Наблюдавано е удължаване на QT интервала при пациенти с неоперабилен или метастатичен ГИСТ и AdvSM, лекувани с авапритиниб в клинични проучвания (вж. точка 4.8 и 5.1). Удължаването на QT интервала може да индуцира повишен риск от вентрикуларни аритмии, включително torsade de pointes.

Авапритиниб трябва да се използва внимателно при пациенти с GIST или AdvSM с известно удължаване на QT интервала или с риск от удължаване на QT интервала (напр. поради съпътстващи лекарствени продукти, съществуващо сърдечно заболяване и/или електролитни нарушения). Трябва да се избягва съпътстващо приложение със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 поради повишен риск от нежелани реакции, включително удължаване на QT интервала и свързаните с това аритмии (вж. точка 4.5). Ако не може да се избегне съпътстващото приложение на умерени инхибитори на CYP3A4, вижте точка 4.2 за указания за корекция на дозата.

При пациенти с ГИСТ или AdvSM трябва да се има предвид оценяване на QT интервала чрез електрокардиограма (ЕКГ), ако авапритиниб се приема едновременно с лекарствени продукти, които могат да удължават QT интервала.

При пациенти с ISM трябва да се има предвид оценяването на QT интервала чрез ЕКГ, особено при пациенти със съпътстващи фактори, които могат да удължават QT интервала (напр. възраст, съществуващи нарушения на сърдечния ритъм и т.н.).

#### Стомашно-чревни нарушения

Диария, гадене и повръщане са най-често съобщаваните стомашно-чревни нежелани реакции при пациенти с неоперабилен или метастатичен ГИСТ и AdvSM (вж. точка 4.8). Пациенти с ГИСТ или AdvSM с диария, гадене и повръщане трябва да бъдат оценявани, за да се изключат свързани с болестта етиологии. Поддържащите грижи при стомашно-чревни нежелани реакции, изискващи лечение, могат да включват лекарствени продукти с антиеметични, антидиарични или антиацидни свойства.

Статусът по отношение на хидратацията на пациентите с ГИСТ или AdvSM, които получат стомашно-чревни нежелани реакции, трябва да се следи внимателно и пациентите да се лекуват според стандартната клинична практика.

#### Лабораторни изследвания

Лечението с авапритиниб при пациенти с неоперабилен или метастатичен ГИСТ и AdvSM е свързано с анемия, неутропения и/или тромбоцитопения. По време на лечението с авапритиниб трябва редовно да се прави пълна кръвна картина при пациенти с ГИСТ или AdvSM. Вижте също интракраниални хеморагии по-горе в тази точка и в точка 4.8.

Лечението с авапритиниб при пациенти с неоперабилен или метастатичен ГИСТ и AdvSM е свързано с повишение на билирубина и чернодробните трансаминази (вж. точка 4.8). Чернодробната функция (трансаминази и билирубин) трябва да се следи редовно при пациенти, с ГИСТ или AdvSM, получаващи авапритиниб.

#### Инхибитори и индуктори на CYP3A4

Трябва да се избягва едновременното приложение със силни или умерени инхибитори на CYP3A, тъй като това може да повиши плазмената концентрация на авапритиниб (вж. точки 4.2 и 4.5).

Трябва да се избягва едновременното приложение със силни или умерени индуктори на CYP3A, тъй като това може да понижи плазмените концентрации на авапритиниб (вж. точка 4.5).

#### Реакция на фоточувствителност

Излагането на пряка слънчева светлина трябва да се избягва или свежда до минимум поради риска от фототоксичност, свързан с авапритиниб. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да прилагат мерки като защитно облекло и слънцезащитни продукти с висок фактор на слънцезащита (sun protection factor, SPF).

#### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Активни вещества, които могат да имат ефект върху авапритиниб

##### *Силни и умерени инхибитори на CYP3A*

Едновременното приложение на авапритиниб със силен инхибитор на CYP3A повишава плазмените концентрации на авапритиниб и може да доведе до увеличение на нежеланите

реакции. Едновременното приложение на итраконазол (200 mg два пъти дневно в Ден 1, последвано от 200 mg веднъж дневно в продължение на 13 дни) с единична доза 200 mg авапритиниб на Ден 4 при здрави участници, повишава  $C_{max}$  1,4 пъти и  $AUC_{0-inf}$  4,2 пъти спрямо доза 200 mg авапритиниб, прилаган самостоятелно.

Трябва да се избягва съпътстващото приложение на авапритиниб със силни или умерени инхибитори на CYP3A (като антимицитици, включително кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол; някои макролиди като еритромицин, кларитромицин и телитромицин; активни вещества за лечение на инфекции с човешки имунодефицитен вирус/синдром на придобита имунна недостатъчност (HIV/СПИН) като кобицистат, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир; както и кониваптан за хипонатриемия и боцепревир за лечение на хепатит), включително грейпфрут или сок от грейпфрут). Ако не може да се избегне съпътстващото приложение с умерен инхибитор на CYP3A, началната доза на авапритиниб трябва да бъде намалена от 300 mg на 100 mg перорално веднъж дневно при пациенти с ГИСТ и от 200 mg на 50 mg перорално веднъж дневно при пациенти с AdvSM. При пациенти с ISM трябва да се избягва съпътстващата употреба на авапритиниб със силни или умерени инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.2 и 4.4).

#### *Силни и умерени индуктори на CYP3A*

Едновременното приложение на авапритиниб със силен индуктор на CYP3A намалява плазмените концентрации на авапритиниб и може да доведе до намаляване на ефикасността на авапритиниб. Едновременното приложение на рифампицин (600 mg веднъж дневно в продължение на 18 дни) с единична доза 400 mg авапритиниб в Ден 9 при здрави участници повишава  $C_{max}$  със 74% и  $AUC_{0-inf}$  с 92% спрямо доза 400 mg авапритиниб, прилаган самостоятелно.

Едновременното приложение на авапритиниб със силни и умерени индуктори на CYP3A (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон, босентан, ефавиренц, етравирин, модафинил, дабрафениб, нафцилин или *Hypericum perforatum*, известен също като жълт кантарион) трябва да се избягва.

#### Ефект на авапритиниб върху други активни вещества

*In vitro* проучванията показват, че авапритиниб е директен инхибитор на CYP3A и зависим от времето инхибитор на CYP3A. Поради това авапритиниб може да повиши плазмените концентрации на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A.

*In vitro* проучванията показват, че авапритиниб е индуктор на CYP3A. Поради това авапритиниб може да понижи плазмените концентрации на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A.

Трябва да се подхожда с повишено внимание при едновременно приложение на авапритиниб със субстрати на CYP3A с тесен терапевтичен индекс, тъй като плазмените им концентрации могат да се променят.

Авапритиниб е инхибитор на P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K и BSEP *in vitro*. Поради това авапритиниб има потенциала да промени концентрациите на прилаганите едновременно субстрати на тези транспортери.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че авапритиниб може да причини увреждане на плода (вж. точка 5.3).

Статусът по отношение на бременност при жените с репродуктивен потенциал трябва да бъде проверен преди започване на лечение с AYVAKYT.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за 6 седмици след последната доза AYVAKYT. Мъжете, чиито партньорки са с детероден потенциал, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 седмици след последната доза AYVAKYT.

Пациентките трябва да бъдат посъветвани да се свържат незабавно със своя медицински специалист, ако забременеят или ако имат съмнение за бременност, докато приемат AYVAKYT.

### Бременност

Липсват данни от употребата на авапритиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

AYVAKYT не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Ако AYVAKYT се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема AYVAKYT, тя трябва да бъде уведомена за потенциалния риск за плода.

### Кърмене

Не е известно дали авапритиниб/метаболитите се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с AYVAKYT и в продължение на 2 седмици след последната доза.

### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на AYVAKYT върху фертилитета при хора. На базата на неклинични находки при животни фертилитетът на мъжете и на жените може да бъде увреден от лечението с авапритиниб (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

AYVAKYT може да причини нежелани реакции като когнитивни ефекти, които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини.

Пациентите трябва да бъдат информирани за потенциала за нежелани реакции, които засягат способността им да се концентрират и реагират. Пациентите, които получат такива нежелани реакции, трябва да внимават особено при шофиране или работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Базата данни за безопасност включва общо 585 пациенти с ГИСТ (всички дози), от които 550 пациенти са получавали авапритиниб при начална доза 300 mg или 400 mg, 193 пациенти, включени в проучвания за AdvSM (всички дози), от които 126 пациенти, получавали авапритиниб при начална доза 200 mg, и 246 пациенти с ISM (доза 25 mg – 100 mg), от които

141 пациенти са получавали авапритиниб при препоръчителната доза 25 mg в Част 2, основната част на проучването PIONEER (вж. точка 5.1).

#### *Неоперабилен или метастатичен ГИСТ*

Най-честите нежелани реакции от всякаква степен по време на лечение с авапритиниб при начална доза 300 mg или 400 mg са гадене (45%), умора (40%), анемия (39%), периорбитален оток (33%), оток на лицето (27%), хипербилирубинемия (28%), диария (26%), повръщане (24%), периферен оток (23%), увеличено сълзене (22%), намален апетит (21%) и нарушение на паметта (20%).

Сериозни нежелани реакции са наблюдавани при 23% от пациентите, приемащи авапритиниб. Най-честите сериозни нежелани реакции по време на лечението с авапритиниб са анемия (6%) и плеврален излив (1%).

Най-честите нежелани реакции, водещи до окончателно прекратяване на лечението, са умора, енцефалопатия и интракраниална хеморагия (<1% за всяка). Нежеланите реакции, водещи до намаляване на дозата, включват анемия, умора, понижен брой неутрофили, повишен билирубин в кръвта, нарушение на паметта, когнитивно разстройство, периорбитален оток, гадене и оток на лицето.

#### *Авансирала системна мастоцитоза*

Най-честите нежелани реакции от всякаква степен по време на лечение с авапритиниб с начална доза 200 mg са периорбитален оток (38%), тромбоцитопения (37%), периферен оток (33%) и анемия (22%).

Сериозни нежелани реакции се проявяват при 12% от пациентите, получаващи авапритиниб. Най-честите сериозни нежелани реакции по време на лечение с авапритиниб са субдурален хематом (2%), анемия (2%) и хеморагия (2%).

При пациенти с AdvSM, лекувани с 200 mg, 7,1% са имали нежелани реакции, довели до окончателно преустановяване на лечението. При двама пациенти (1,6%) е имало субдурален хематом. При един пациент е имало когнитивно разстройство, депресивно настроение, диария, нарушение на вниманието, понижен хемоглобин, промяна в цвета на косата, намалено либидо, гадене, неутропения, преждевременна менопауза и тромбоцитопения (0,8% за всеки симптом). Нежелани реакции, водещи до намаляване на дозата, включват тромбоцитопения, неутропения, периорбитален оток, когнитивно разстройство, периферен оток, намален брой тромбоцити, намален брой неутрофили, анемия, астения, умора, артралгия, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта, повишен билирубин в кръвта и понижен брой на белите кръвни клетки.

#### *Индолентна системна мастоцитоза*

В Част 2 от PIONEER най-честата нежелана реакция по време на лечението с авапритиниб в препоръчителната доза 25 mg е периферен оток (12%). Общо взето мнозинството съобщавани нежелани реакции „оток“ са степен 1 (94% за периферен оток, 90% за лицев оток); никоя не е степен  $\geq 3$  или водеща до спиране на лечението.

Няма сериозни нежелани реакции или нежелани реакции с летален изход при 141 пациенти, получаващи авапритиниб в препоръчителната доза 25 mg в Част 2 от PIONEER. Спиране на лечението поради нежелани реакции има при <1% от пациентите, които получават авапритиниб.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции при  $\geq 1\%$  от пациентите с ГИСТ, които са съобщавани при клинични проучвания, са изброени по-долу (Таблица 3) според системно-органната класификация на MedDRA и по честота, с изключение на нежеланите реакции, изброени в точка 4.4, които са включени независимо от честотата. При пациенти с AdvSM съобщаваните в клинични проучвания нежелани реакции при  $\geq 3\%$  от пациентите са посочени по-долу (Таблица 4). При

пациентите с ISM нежеланите реакции, които се съобщават в Част 2 от проучването PIONEER при  $\geq 5\%$  от пациентите, са дадени в Таблица 5.

Честотата е определена с помощта на следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ).

При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозност.

#### Неоперабилен или метастатичен ГИСТ

**Таблица 3. Нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания при пациенти с неоперабилен или метастатичен ГИСТ, лекувани с авапритиниб**

| Системо-органен клас/категория по честота                                              | Нежелани реакции                      | Всички степени % | Степени $\geq 3$ % |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|--------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                                                           |                                       |                  |                    |
| Чести                                                                                  | Конюнктивит                           | 2,0              | -                  |
| <b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b> |                                       |                  |                    |
| Нечести                                                                                | Туморна хеморагия                     | 0,2              | 0,2                |
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>                                          |                                       |                  |                    |
| Много чести                                                                            | Анемия                                | 39,6             | 20,4               |
|                                                                                        | Понижен брой на белите кръвни клетки  | 14,0             | 3,1                |
|                                                                                        | Понижен брой неутрофили               | 15,8             | 8,9                |
| Чести                                                                                  | Тромбоцитопения                       | 8,4              | 0,9                |
|                                                                                        | Понижен брой лимфоцити                | 4,7              | 2,2                |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>                                            |                                       |                  |                    |
| Много чести                                                                            | Намален апетит                        | 21,1             | 0,5                |
| Чести                                                                                  | Хипофосфатемия                        | 8,9              | 2,5                |
|                                                                                        | Хипокалиемия                          | 6,0              | 0,9                |
|                                                                                        | Хипомагnezемия                        | 3,8              | 0,4                |
|                                                                                        | Хипонатремия                          | 1,3              | 0,7                |
|                                                                                        | Дехидратация                          | 1,8              | 0,5                |
|                                                                                        | Хипоалбуминемия                       | 2,4              | -                  |
|                                                                                        | Хипокалциемия                         | 2,2              | 0,4                |
| <b>Психични нарушения</b>                                                              |                                       |                  |                    |
| Чести                                                                                  | Състояние на обърканост               | 4,7              | 0,5                |
|                                                                                        | Депресия                              | 4,2              | 0,4                |
|                                                                                        | Тревожност                            | 1,8              | -                  |
|                                                                                        | Безсъние                              | 3,8              | -                  |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                                                   |                                       |                  |                    |
| Много чести                                                                            | Нарушение на паметта                  | 22,7             | 0,9                |
|                                                                                        | Когнитивно разстройство               | 11,8             | 0,9                |
|                                                                                        | Замаяност                             | 10,5             | 0,2                |
|                                                                                        | Влияние върху вкуса                   | 12,7             | -                  |
| Чести                                                                                  | Интракраниална хеморагия <sup>1</sup> | 1,6              | 1,1                |
|                                                                                        | Психическо увреждане <sup>2</sup>     | 5,6              | 0,7                |
|                                                                                        | Периферна невропатия                  | 8,5              | 0,4                |
|                                                                                        | Сънливост                             | 1,8              | -                  |
|                                                                                        | Афазия                                | 1,8              | -                  |
|                                                                                        | Хипокинезия                           | 1,3              | 0,2                |
|                                                                                        | Главоболие                            | 8,0              | 0,2                |
|                                                                                        | Нарушение на равновесието             | 1,6              | -                  |
|                                                                                        | Говорно нарушение                     | 4,5              | -                  |
|                                                                                        | Тремор                                | 2,2              | 0,2                |
| Нечести                                                                                | Енцефалопатия                         | 0,9              | 0,5                |

| Системо-органен клас/категория по честота                              | Нежелани реакции                              | Всички степени % | Степени $\geq 3$ % |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------|--------------------|
| <b>Нарушения на очите</b>                                              |                                               |                  |                    |
| Много чести                                                            | Повишено сълзене                              | 22,2             | -                  |
| Чести                                                                  | Очна хеморагия <sup>3</sup>                   | 1,1              | -                  |
|                                                                        | Замъглено зрение                              | 2,9              | -                  |
|                                                                        | Конюнктивална хеморагия                       | 2,4              | -                  |
|                                                                        | Фотофобия                                     | 1,6              | -                  |
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>                                  |                                               |                  |                    |
| Чести                                                                  | Вертиго                                       | 2,4              | -                  |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                                              |                                               |                  |                    |
| Нечести                                                                | Перикарден излив                              | 0,9              | 0,2                |
| <b>Съдови нарушения</b>                                                |                                               |                  |                    |
| Чести                                                                  | Хипертония                                    | 3,3              | 1,1                |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>                  |                                               |                  |                    |
| Чести                                                                  | Плеврален излив                               | 6,0              | 0,9                |
|                                                                        | Диспнея                                       | 6,0              | 0,7                |
|                                                                        | Запушване на носа                             | 1,5              | -                  |
|                                                                        | Кашлица                                       | 2,2              | -                  |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                       |                                               |                  |                    |
| Много чести                                                            | Коремна болка                                 | 10,9             | 1,1                |
|                                                                        | Повръщане                                     | 24,2             | 0,7                |
|                                                                        | Диария                                        | 26,4             | 2,7                |
|                                                                        | Гадене                                        | 45,1             | 1,5                |
|                                                                        | Сухота                                        | 10,9             | 0,2                |
|                                                                        | Гастроезофагеална рефлуксна болест            | 12,9             | 0,5                |
| Чести                                                                  | Стомашно-чревна хеморагия <sup>4</sup>        | 2,2              | 1,6                |
|                                                                        | Асцит                                         | 7,5              | 1,3                |
|                                                                        | Запек                                         | 5,8              | -                  |
|                                                                        | Дисфагия                                      | 2,4              | 0,4                |
|                                                                        | Стоматит                                      | 2,4              | -                  |
|                                                                        | Флатуленция                                   | 1,6              | -                  |
|                                                                        | Хиперсаливация                                | 1,5              | -                  |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                                        |                                               |                  |                    |
| Много чести                                                            | Хипербилирубинемия                            | 27,5             | 5,8                |
| Нечести                                                                | Чернодробна хеморагия                         | 0,2              | 0,2                |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          |                                               |                  |                    |
| Много чести                                                            | Промени в цвета на косата                     | 15,3             | 0,2                |
|                                                                        | Обрив                                         | 12,7             | 1,6                |
| Чести                                                                  | Синдром на палмаро-плантарна еритродисестезия | 1,3              | -                  |
|                                                                        | Реакция на фоточувствителност                 | 1,1              | -                  |
|                                                                        | Хипопигментация на кожата                     | 1,1              | -                  |
|                                                                        | Хипопигментация на кожата                     | 2,9              | -                  |
|                                                                        | Сърбеж                                        | 9,6              | -                  |
|                                                                        | Алопеция                                      |                  |                    |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> |                                               |                  |                    |
| Чести                                                                  | Миалгия                                       | 2,0              | -                  |
|                                                                        | Артралгия                                     | 1,8              | -                  |
|                                                                        | Болка в гърба                                 | 1,1              | -                  |
|                                                                        | Мускулни спазми                               | 1,6              | -                  |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       |                                               |                  |                    |
| Чести                                                                  | Остро бъбречно увреждане                      | 2,0              | 0,9                |
|                                                                        | Повишен креатинин в кръвта                    | 4,4              | -                  |
|                                                                        | Хематурия                                     | 1,1              | -                  |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                |                                               |                  |                    |

| Системо-органен клас/категория по честота | Нежелани реакции                                                                                                                                                 | Всички степени %                | Степени $\geq 3$ %          |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Много чести                               | Оток <sup>5</sup><br>Умора                                                                                                                                       | 70,2<br>39,6                    | 4,7<br>5,3                  |
| Чести                                     | Астения<br>Пирексия<br>Неразположение<br>Усещане за студ                                                                                                         | 7,8<br>1,8<br>2,5<br>2,9        | 1,6<br>0,2<br>0,2<br>-      |
| <b>Изследвания</b>                        |                                                                                                                                                                  |                                 |                             |
| Много чести                               | Повишени трансаминази                                                                                                                                            | 12,4                            | 0,9                         |
| Чести                                     | Удължен QT интервал на електрокардиограма<br>Повишена креатинфосфокиназа в кръвта<br>Намалено тегло<br>Увеличено тегло<br>Увеличена лактатдехидрогеназа в кръвта | 2,0<br>3,3<br>7,5<br>4,7<br>1,3 | 0,2<br>0,4<br>-<br>0,2<br>- |

<sup>1</sup> Интракраниална хеморагия (включително церебрална хеморагия, интракраниална хеморагия, субдурален хематом, церебрален хематом)

<sup>2</sup> Психическо увреждане (включително нарушение на вниманието, психическо увреждане, промени в психичното състояние, деменция)

<sup>3</sup> Очна хеморагия (включително кръвоизлив в окото, кръвоизлив в ретината, кръвоизлив в стъкловидното тяло)

<sup>4</sup> Стомашно-чревна хеморагия (включително стомашна хеморагия, стомашно-чревна хеморагия, хеморагия в горните отдели на стомашно-чревния тракт, ректална хеморагия, мелена)

<sup>5</sup> Оток (включително периорбитален оток, периферен оток, оток на лицето, оток на клепачите, задържане на течности, генерализиран оток, орбитален оток, оток на окото, оток, периферно подуване, подуване на лицето, подуване на очите, конюнктивален оток, ларингеален оток, локализиран оток, подуване на устните)-: не са съобщени нежелани реакции степен  $\geq 3$

#### Авансирала системна мастоцитоза

**Таблица 4. Нежелани реакции, съобщавани в клинични проучвания при пациенти с авансирала системна мастоцитоза, лекувани с авапритиниб с начална доза 200 mg**

| Системо-органен клас/категория по честота     | Нежелани реакции                      | Всички степени % | Степени $\geq 3$ % |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|--------------------|
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> |                                       |                  |                    |
| Много чести                                   | Тромбоцитопения*                      | 46,8             | 23,0               |
|                                               | Анемия*                               | 23,0             | 11,9               |
|                                               | Неутропения*                          | 21,4             | 19,0               |
| Чести                                         | Левкопения*                           | 8,7              | 2,4                |
| <b>Психични нарушения</b>                     |                                       |                  |                    |
| Чести                                         | Състояние на обърканост               | 1,6              | -                  |
| <b>Нарушения на нервната система</b>          |                                       |                  |                    |
| Много чести                                   | Влияние върху вкуса*                  | 15,9             | 0,8                |
|                                               | Когнитивно разстройство               | 11,9             | 1,6                |
| Чести                                         | Главоболие                            | 7,9              | -                  |
|                                               | Нарушение на паметта*                 | 5,6              | -                  |
|                                               | Замаяност                             | 5,6              | -                  |
|                                               | Периферна невропатия <sup>1</sup>     | 4,8              | -                  |
|                                               | Интракраниална хеморагия <sup>2</sup> | 2,4              | 0,8                |
| <b>Нарушения на очите</b>                     |                                       |                  |                    |
| Чести                                         | Повишено сълзене                      | 6,3              | -                  |

| Системо-<br>органен<br>клас/категория<br>по честота                              | Нежелани реакции                          | Всички<br>степенни<br>% | Степени<br>≥3<br>% |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|--------------------|
| <b>Сърдечни нарушения</b>                                                        |                                           |                         |                    |
| Нечести                                                                          | Перикарден излив                          | 0,8                     | -                  |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>                            |                                           |                         |                    |
| Чести                                                                            | Кървене от носа                           | 5,6                     | -                  |
|                                                                                  | Плеврален излив                           | 2,4                     | -                  |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                                 |                                           |                         |                    |
| Много чести                                                                      | Диария                                    | 14,3                    | 1,6                |
|                                                                                  | Гадене                                    | 12,7                    | -                  |
| Чести                                                                            | Повръщане*                                | 8,7                     | 0,8                |
|                                                                                  | Гастроезофагеална рефлуксна болест*       | 4,8                     | -                  |
|                                                                                  | Асцит*                                    | 4,0                     | 0,8                |
|                                                                                  | Сухота*                                   | 4,0                     | -                  |
|                                                                                  | Запек                                     | 3,2                     | -                  |
|                                                                                  | Коремна болка*                            | 3,2                     | -                  |
|                                                                                  | Стомашно-чревна хеморагия <sup>3</sup>    | 2,4                     | 1,6                |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                                                  |                                           |                         |                    |
| Чести                                                                            | Хипербилирубинемия*                       | 7,9                     | 0,8                |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                                    |                                           |                         |                    |
| Много чести                                                                      | Промени в цвета на косата                 | 15,1                    | -                  |
| Чести                                                                            | Обрив*                                    | 7,9                     | 0,8                |
|                                                                                  | Алопеция                                  | 7,1                     | -                  |
| Нечести                                                                          | Реакция на фоточувствителност             | 0,8                     | -                  |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                                 |                                           |                         |                    |
| Нечести                                                                          | Остро бъбречно увреждане*                 | 0,8                     | -                  |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>           |                                           |                         |                    |
| Чести                                                                            | Артралгия                                 | 4,8                     | 0,8                |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                          |                                           |                         |                    |
| Много чести                                                                      | Оток <sup>4</sup>                         | 69,8                    | 4,8                |
|                                                                                  | Умора*                                    | 18,3                    | 2,4                |
| Чести                                                                            | Болка                                     | 3,2                     | -                  |
| <b>Изследвания</b>                                                               |                                           |                         |                    |
| Чести                                                                            | Увеличено тегло                           | 6,3                     | -                  |
|                                                                                  | Повишена алкална фосфатаза в кръвта       | 4,8                     | 1,6                |
|                                                                                  | Повишени трансаминази*                    | 4,8                     | -                  |
|                                                                                  | Удължен QT интервал на електрокардиограма | 1,6                     | 0,8                |
| <b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b> |                                           |                         |                    |
| Чести                                                                            | Контузия                                  | 3,2                     | -                  |

<sup>1</sup> Периферна невропатия (включително парестезия, периферна невропатия, хипоестезия)

<sup>2</sup> Интракраниална хеморагия (включително интракраниална хеморагия, субдурален хематом)

<sup>3</sup> Стомашно-чревна хеморагия (включително стомашна хеморагия, стомашно-чревна хеморагия, мелена)

<sup>4</sup> Оток (включително периорбитален оток, периферен оток, оток на лицето, оток на клепачите, задържане на течности, генерализиран оток, оток, периферно подуване, подуване на лицето, подуване на очите, конюнктивален оток, ларингеален оток, локализиран оток)

\* Включва сборни термини за сходни медицински понятия.

-: не се съобщават нежелани реакции

**Таблица 5. Нежелани реакции, съобщавани в клинични изпитвания при пациенти с индолентна системна мастоцитоза**

| Системо-<br>органен клас<br>/ категория<br>по честота   | Нежелани реакции                       | Авапритиниб<br>(25 mg веднъж<br>дневно) + най-<br>добрите<br>поддържащи<br>грижи<br>Всички степени% | Степени $\geq 3$<br>% |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Психични нарушения</b>                               |                                        |                                                                                                     |                       |
| Чести                                                   | Безсъние                               | 5,7                                                                                                 | -                     |
| <b>Съдови нарушения</b>                                 |                                        |                                                                                                     |                       |
| Чести                                                   | Зачервяване                            | 9,2                                                                                                 | 1,4                   |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>           |                                        |                                                                                                     |                       |
| Чести                                                   | Реакция на фоточувствителност          | 2,8                                                                                                 | -                     |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> |                                        |                                                                                                     |                       |
| Много чести                                             | Периферен оток <sup>1</sup>            | 12,1                                                                                                | -                     |
| Чести                                                   | Лицев оток                             | 7,1                                                                                                 | -                     |
| <b>Изследвания</b>                                      |                                        |                                                                                                     |                       |
| Чести                                                   | Повишена алкална фосфатаза в<br>кръвта | 6,4                                                                                                 | 0,7                   |

<sup>1</sup>Периферен оток (включително периферен оток и периферно подуване)

-: не се съобщават нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакцииИнтракраниална хеморагия*Неоперабилен или метастатичен ГИСТ*

Интракраниална хеморагия е настъпила при 10 (1,7%) от 585-те пациенти с ГИСТ (всички дози) и при 9 (1,6%) от 550-те пациенти с ГИСТ, които са получавали авапритиниб при начална доза 300 mg или 400 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Събития на интракраниална хеморагия (всички степени) са настъпили в диапазона от 8 седмици до 84 седмици след започване на авапритиниб с медиана на времето до настъпване 22 седмици. Медианата на времето до подобрене и отзвучаване е 25 седмици за интракраниална хеморагия степен  $\geq 2$ .

*Авансирала системна мастоцитоза*

Интракраниална хеморагия е настъпила при общо (независимо от причинно-следствената връзка) 4 (3,2%) от 126-те пациенти с AdvSM, които са получавали авапритиниб при начална доза 200 mg веднъж дневно независимо от броя на тромбоцитите преди началото на терапията. При 3 от тези 4 пациенти събитието е оценено като свързано с авапритиниб (2,4%). Рискът от събития на интракраниална хеморагия е по-висок при пациенти с брой на тромбоцитите  $< 50 \times 10^9/l$ . Интракраниална хеморагия е настъпила при общо (независимо от причинно-следствената връзка) 3 (2,5%) от 121-те пациенти с AdvSM, които са получавали начална доза 200 mg веднъж дневно и са имали брой на тромбоцитите  $\geq 50 \times 10^9/l$  преди началото на терапията (вж. точка 4.4). При 2 от 3-мата пациенти събитието е оценено като свързано с авапритиниб (1,7%). От 126-те пациенти, лекувани с препоръчителната начална доза 200 mg веднъж дневно, 5 са имали брой на тромбоцитите  $< 50 \times 10^9/l$  преди началото на терапията, от които един пациент е получил интракраниална хеморагия.

Събития на интракраниална хеморагия (всички степени) са възникнали в диапазона между 12,0 седмици до 15,0 седмици след започване на авапритиниб при медиана на времето до появата 12,1 седмици.

В клинични проучвания с авапритиниб, честотата на интракраниална хеморагия е по-висока при пациентите, които са получавали начална доза  $\geq 300$  mg веднъж дневно, в сравнение с пациентите, които са получавали препоръчителната начална доза 200 mg веднъж дневно. От 50-те пациенти, получавали начална доза  $\geq 300$  mg веднъж дневно, при 8 (16,0%) е настъпило събитие (независимо от причинно-следствената връзка) на интракраниална хеморагия независимо от броя на тромбоцитите преди началото на терапията. При 6 от 8 пациенти събитието е оценено като свързано с авапритиниб (12,0%). От тези 50 пациенти 7 са имали брой на тромбоцитите  $< 50 \times 10^9/l$  преди началото на терапията, от тях 4 пациенти са получили интракраниална хеморагия, оценена като свързана с авапритиниб в 3 от 4 случая. Четирима от 43 пациенти с брой на тромбоцитите  $\geq 50 \times 10^9/l$  преди началото на терапията са получили интракраниална хеморагия, оценена като свързана с авапритиниб в 3 от 4 случая.

Летални случаи на интракраниална хеморагия са настъпили при по-малко от 1% от пациентите с AdvSM (всички дози).

Максималната доза при пациенти с AdvSM не трябва да надвишава 200 mg веднъж дневно.

#### *Индолентна системна мастоцитоза*

Не се съобщава за интракраниални хеморагии при 141 пациенти с ISM, получаващи 25 mg авапритиниб по време на 24-седмичното продължение на Част 2 от проучването PIONEER.

#### Когнитивни ефекти

Широк спектър от когнитивни ефекти, които по принцип са обратими (с интервенция), могат да възникнат при пациенти, получаващи авапритиниб. Когнитивните ефекти се повлияват от прекъсване и/или намаляване на дозата, като 2,7% са довели до окончателно прекратяване на лечението с авапритиниб при пациенти с ГИСТ и AdvSM.

#### *Неоперабилен или метастатичен ГИСТ*

Когнитивни ефекти са настъпили при 194 (33%) от 585-те пациенти с ГИСТ (всички дози) и при 182 (33%) от 550-те пациенти с ГИСТ, които са получавали авапритиниб при начални дози 300 или 400 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4). При пациентите, при които е имало събитие (всякаква степен), медианата на времето до настъпване е 8 седмици.

Повечето когнитивни ефекти са степен 1, като степен  $\geq 2$  се проявява при 11% от 550 пациенти. Сред пациентите, при които е имало когнитивен ефект степен  $\geq 2$  (повлияващ ежедневните дейности), медианата на времето до подобрение е 15 седмици.

Нарушение на паметта е настъпило при 20% от пациентите,  $< 1\%$  от тези събития са били степен 3. Когнитивно разстройство е настъпило при 12% от пациентите;  $< 1\%$  от тези събития са били степен 3. Състояние на обърканост е настъпило при 5% от пациентите;  $< 1\%$  от тези събития са били степен 3. Енцефалопатия е настъпила при  $< 1\%$  от пациентите;  $< 1\%$  от тези събития са били степен 3. Сериозни нежелани реакции – когнитивни ефекти, са съобщени при 9 от 585 (1,5%) от пациентите с ГИСТ (всички дози), от които 7 от 550 (1,3%) пациенти са наблюдавани в групата с ГИСТ, получаваща начална доза 300 или 400 mg веднъж дневно.

Като цяло при 1,3% от пациентите се е наложило окончателно прекратяване на приложението на авапритиниб поради когнитивен ефект.

Когнитивни ефекти са настъпили при 37% от пациентите на възраст  $\geq 65$  години, получаващи начална доза 300 или 400 mg веднъж дневно.

#### *Авансирала системна мастоцитоза*

Когнитивни ефекти са се появили при 51 (26%) от 193-те пациенти с AdvSM (всички дози) и при 23 (18%) от 126-те пациенти с AdvSM, които са получавали авапритиниб при начална доза 200 mg (вж. точка 4.4). При пациентите с AdvSM, лекувани с начална доза 200 mg, които са имали някакво събитие (всякаква степен), медианата на времето до появата е 12 седмици (диапазон: 0,1 седмици до 108,1 седмици).

Повечето когнитивни ефекти са степен 1, като степен  $\geq 2$  има при 7% от 126 пациенти, лекувани с начална доза 200 mg. Сред пациентите, които имат когнитивни ефекти степен  $\geq 2$  (повлияващи на дейности от ежедневието), медианата на времето до подобрене е 6 седмици.

При пациентите с AdvSM, лекувани с начална доза 200 mg, когнитивно разстройство се е появило при 12% от пациентите, нарушение на паметта – при 6% от пациентите и състояние на обърканост – при 2% от пациентите. Никое от тези събития не е степен 4.

Сериозни нежелани реакции, свързани с когнитивни ефекти се съобщават при 1 от 193 (<1%) пациенти с AdvSM (всички дози). Не са наблюдавани такива в групата с AdvSM, получаващи начална доза 200 mg веднъж дневно.

Общо при 1,6% от пациентите с AdvSM (всички дози) се е наложило окончателно прекратяване на приема на авапритиниб поради когнитивна нежелана реакция, при 8% е било нужно прекъсване на дозата, а при 9% съответно намаляване на дозата.

Когнитивни ефекти са настъпили при 20% от пациентите на възраст  $\geq 65$  години, получаващи начална доза 200 mg веднъж дневно.

#### *Индолентна системна мастоцитоза*

В Част 2 от проучването PIONEER когнитивни ефекти настъпват при 2,8% от пациентите с ISM, които получават 25 mg авапритиниб (вж. точка 4.4); всички когнитивни ефекти са степен 1 или 2. Като цяло при никой от пациентите, които получават авапритиниб в Част 2 от PIONEER, не е необходимо окончателно преустановяване на лечението поради когнитивни ефекти.

#### Анафилактични нежелани реакции

##### *Индолентна системна мастоцитоза*

Анафилаксията е честа клинична проява на ISM. В Част 2 от проучването PIONEER пациентите, които получават 25 mg авапритиниб, имат по-малко епизоди на анафилаксия във времето (5% по време на ~8-седмичния период на скрининг спрямо 1% по време на Част 2).

#### Старческа възраст

##### *Неоперабилен или метастатичен ГИСТ*

В NAVIGATOR и VOYAGER (N = 550) (вж. точка 5.1) 39% от пациентите са на възраст 65 и повече години, а 9% са на 75 години и по-възрастни. В сравнение с по-младите пациенти (<65) повече пациенти на възраст  $\geq 65$  години са съобщавали за нежелани реакции, които са довели до намаляване на дозата (55% спрямо 45%) и прекратяване на приложението (18% спрямо 4%). Видовете съобщени нежелани реакции са сходни, независимо от възрастта. По-възрастните пациенти съобщават повече нежелани реакции степен 3 или по-висока в сравнение с по-младите пациенти (63% спрямо 50%).

##### *Авансирала системна мастоцитоза*

При пациенти, лекувани с 200 mg в EXPLORER и PATHFINDER (N=126) (вж. точка 5.1), 63% от пациентите са на възраст 65 години или по-възрастни, а 21% са на възраст 75 години и по-възрастни. В сравнение с по-младите пациенти (<65) повече пациенти на възраст  $\geq 65$  години съобщават нежелани реакции, които са довели до намаляване на дозата (62% спрямо 73%). Подобен дял от пациентите съобщават нежелани реакции, довели до прекратяване на дозата (9% спрямо 6%). Видовете съобщавани нежелани реакции са сходни, независимо от възрастта.

По-възрастните пациенти съобщават повече нежелани реакции степен 3 или по-висока (63,3%) в сравнение с по-младите пациенти (53,2%).

#### *Индолентна системна мастоцитоза*

В Част 2 от PIONEER (N=141) (вж. точка 5.1) 9 (6%) пациенти са на възраст 65 или повече години, а 1 (<1%) пациент е на възраст 75 или повече години. Не са включени пациенти над 84-годишна възраст. Като цяло не се наблюдават значими различия по отношение на безопасността между пациентите  $\geq 65$  години и тези <65 години.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

## **4.9 Предозиране**

#### Симптоми

Има ограничен опит със случаи на предозиране, съобщавани в клинични проучвания с авапритиниб. Максималната клинично проучена доза авапритиниб е 600 mg перорално веднъж дневно. Нежеланите реакции, наблюдавани при тази доза, съответстват на профила на безопасност при 300 mg или 400 mg веднъж дневно (вж. точка 4.8).

#### Овладяване

Няма известен антидот при предозиране на авапритиниб. В случай на съмнение за предозиране приложението на авапритиниб трябва да се прекъсне и да се назначат поддържащи грижи. Въз основа на големия обем на разпределение на авапритиниб и свързаното му с протеините във висока степен, малко вероятно е диализата да доведе до значително отстраняване на авапритиниб.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеинкиназен инхибитор, АТС код: L01EX18.

#### Механизъм на действие

Авапритиниб е киназа тип 1 инхибитор, който показва биохимична активност *in vitro* спрямо PDGFRA D842V и KIT D816V мутанти, свързани с резистентност към иматиниб, сунитиниб и регорафениб, с половин максимална инхибираща концентрация (IC<sub>50</sub>) съответно 0,24 nM и 0,27 nM, и по-голяма активност срещу клинично значимите KIT Exon, KIT Exon 11/17 и KIT Exon 17 мутанти, отколкото срещу KIT див тип ензим.

При клетъчни анализи авапритиниб инхибира автофосфорилирането на KIT D816V и PDGFRA D842V с IC<sub>50</sub> съответно 4 nM и 30 nM. При клетъчни анализи авапритиниб инхибира пролиферацията в клетъчни линии на KIT мутанти, включително клетъчна линия на миша мастоцитома и клетъчна линия на човешка мастоцитна левкемия. Авапритиниб показва също и растежна инхибиторна активност в ксенографтски модел на миша мастоцитома с KIT Exon 17 мутация.

#### Фармакодинамични ефекти

### Потенциал за удължаване на QT интервала

Способността на авапритиниб да удължава QT интервала е оценена при 27 пациенти, на които е прилаган авапритиниб при дози 300/400 mg (1,33 пъти дозата от 300 mg, препоръчителна за пациентите с ГИСТ, 12 до 16 пъти дозата от 25 mg препоръчителна за пациентите с ISM) веднъж дневно в открито проучване с едно рамо при пациенти с ГИСТ. Изчислената средна промяна от изходно ниво в QTcF интервала е 6,55 ms (90% доверителен интервал [ДИ]: 1,80 до 11,29) при наблюдаваната в стационарно състояние средно геометрична  $C_{max}$  899 ng/ml (12,8 пъти повече от средно геометричната  $C_{max}$  за авапритиниб в стационарно състояние при доза 25 mg веднъж дневно при пациенти с ISM). Не е наблюдаван ефект върху сърдечната честота или сърдечната проводимост (PR, QRS и RR интервали).

### Клинична ефикасност и безопасност

#### Клинични проучвания за неоперабилен или метастатичен ГИСТ

Ефикасността и безопасността на авапритиниб е оценена в многоцентрово, открито клинично проучване с едно рамо (BLU-285-1101; NAVIGATOR). В проучването са включени пациенти с потвърдена диагноза ГИСТ и функционален статус (performance status, PS) според Източната група по клинична онкология (Eastern Clinical Oncology Group, ECOG) от 0 до 2 (58% и 3% от пациентите са със статус по ECOG съответно 1 и 2). Общо 217 пациенти са получавали начална доза 300 mg или 400 mg веднъж дневно.

Ефикасността е оценена въз основа на общата степен на отговор (overall response rate, ORR) според критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, RECIST) версия 1.1, модифицирани за пациенти с неоперабилен или метастатичен ГИСТ (mRECIST v 1.1), и продължителността на отговора (duration of response, DOR), оценена от заслепен независим централен преглед (Blinded Independent Central Review, BICR).

Освен това около 239 пациенти са получавали лечение с авапритиниб при съответната начална доза в текущо открито рандомизирано проучване фаза 3 (BLU-285-1303; VOYAGER), в което преживяемостта без прогресия (PFS) е основната крайна точка. Допълнително деветдесет и шест пациенти са получавали авапритиниб в това проучване след настъпване на прогресия на заболяването при контролното лечение с регорафениб (кръстосване). Към последната дата на заключване на базата данни 9 март 2020 г. средната продължителност на лечението е била 8,9 месеца при включените в това проучване пациенти с ГИСТ, при който е налична PDGFRA D842V мутация, което предоставя някои предварителни сравнителни данни за безопасност.

#### PDGFRA D842V мутация

Общо 38 пациенти с неоперабилен или метастатичен ГИСТ, при който има мутация PDGFRA D842V мутация, са включени и лекувани с авапритиниб при начална доза 300 mg или 400 mg веднъж дневно. В проучването NAVIGATOR при 71% от пациентите с неоперабилен или метастатичен ГИСТ, при който има PDGFRA D842V мутация, дозата е била намалена до 200 mg или 100 mg веднъж дневно по време на курса на лечение. Медианата на времето до намаляване на дозата е била 12 седмици. Пациентите с ГИСТ е трябвало да имат неоперабилно или метастатично заболяване и документирана PDGFRA D842V мутация, определена чрез локално наличен диагностичен тест. След 12 месеца 27 пациенти все още са били на лечение с авапритиниб, като 22% от пациентите получават 300 mg веднъж дневно, 37% получават 200 mg веднъж дневно и 41% получават 100 mg веднъж дневно.

Демографските данни на изходно ниво и характеристиките на заболяването са медиана на възрастта 64 години (диапазон: 29 до 90 години), 66% мъже, 66% бели, ECOG PS 0-2 (61% и 5% от пациентите са съответно със статус по ECOG 1 и 2), 97% имат метастатично заболяване, най-голямата таргетна лезия е >5 cm при 58%, 90% имат предшестваща хирургична резекция и медиана на броя на предходните линии на лечение с тирозинкиназа 1 инхибитори (диапазон: от 0 до 5).

Резултатите за ефикасност от проучване BLU-285-1101 (NAVIGATOR) за пациенти с ГИСТ, при който има PDGFRA D842V мутация, са обобщени в Таблица 6. Данните представляват медиана на продължителност на проследяване 26 месеца при всички пациенти с PDGFRA D842V мутация, които са били живи, медианата на общата преживяемост (overall survival, OS) не е постигната при 74% от живите пациенти. Медианата на преживяемост без прогресия е 24 месеца. Рентгенографско намаление на размерите на тумора се наблюдава при 98% от пациентите.

**Таблица 6. Резултати за ефикасност за PDGFRA D842V мутация при пациенти с ГИСТ (проучване NAVIGATOR)**

| Параметър за ефикасност                          | N = 38          |
|--------------------------------------------------|-----------------|
| <b>mRECIST 1.1 ORR<sup>1</sup>, (%) (95% ДИ)</b> | 95 (82.3; 99.4) |
| <b>CR</b>                                        | 13              |
| <b>PR</b>                                        | 82              |
| <b>DOR (месеци) медиана (ДИ)</b>                 | 22.1 (14.1, NE) |

Съкращения: ДИ= доверителен интервал; CR=пълнен отговор; DOR = продължителност на отговора; mRECIST 1.1 = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори версия 1.1, модифицирани за пациенти с неоперабилен или метастатичен ГИСТ; N = брой пациенти; NE = не може да се изчисли; ORR = обща степен на отговор; PR = частичен отговор

<sup>1</sup> ORR се дефинира като пациенти, които са постигнали CR или PR (CR + PR)

При пациенти с PDGFRA D842V-мутантен ГИСТ, лекувани при начална доза 300 или 400 mg веднъж дневно, ORR е 95% въз основа на централната рентгенологична оценка по критериите на mRECIST v 1.1.

Въз основа на предварителните резултати от продължаващото изпитване фаза 3 BLU-285-1303 (VOYAGER) в една подгрупа от 13 пациенти с PDGFRA D842V мутация частичен отговор е съобщен при 3 от 7 пациенти в групата на авапритиниб (43% ORR) и при нито един от 6 пациенти в групата на регорафениб (0% ORR). Медианата на преживяемост без прогресия не е установима при пациентите с PDGFRA D842V мутации, рандомизирани на авапритиниб (95% ДИ: 9,7, NE) в сравнение с 4,5 месеца при пациентите, получаващи регорафениб (95% ДИ: 1,7, NE).

#### Клинични проучвания за авансираната системна мастоцитоза

Ефикасността и безопасността на авапритиниб е оценена в многоцентрово, открито проучване с едно рамо фаза 2 BLU-285-2202 (PATHFINDER). Подходящите за включване пациенти трябва да са с ECOG PS от 0 до 3. Пациенти с висок и много висок риск за АНН, като например AML или MDS с висок риск, и с малигнености, положителни за Филадельфийска хромозома, са изключени. Разрешени са палиативни и поддържащи терапии. Популацията, при която се оценява отговора според модифицираните критерии по IWG-MRT-ECNM, определени от централна комисия, включва пациенти с диагноза AdvSM, които са получили поне една доза авапритиниб, имали са поне 2 оценки на костния мозък след изходното ниво и са били в проучването за период от поне 24 седмици или са провели визитата за край на проучването. Измерител на първичния резултат за ефикасност е честотата на общ отговор (ORR) съгласно модифицираните критерии по IWG-MRT-ECNM, определени от централната комисия. От 107 пациенти, включени в проучването, 67 пациенти са имали поне една предходна системна терапия и са лекувани с начална доза 200 mg перорално веднъж дневно.

Оценката на първичната крайна точка за ефикасност се базира на общо 47 пациенти с AdvSM, оценяеми според модифицираните критерии за отговор по IWG-MRT-ECNM, включени в проучването, които са получили поне една предходна системна терапия и начална доза 200 mg

авапритиниб веднъж дневно, като преди това 78,7% от пациентите са получавали мидостаурин, 17,0% кладрибин, 14,9 % интерферон алфа, 10,6% хидроксикарбамид и 6,4% азацитидин. При тридесет и седем (79%) от 47-те пациенти с AdvSM, които са получавали поне една предходна системна терапия и начална доза 200 mg авапритиниб, е имало един или повече пъти намаляване на дозата по време на терапевтичния курс с медиана на времето до намаляване на дозата 6 седмици. Характеристиките на популацията в проучването са: медиана на възрастта 69 години (диапазон: 31 до 86 години), 70% мъже, 92% бели, ECOG PS 0-3 (съответно 66% и 34% от пациентите са с ECOG PS 0-1 и 2-3) и 89% са имали установима KIT D816V мутация. Преди започване на лечението с авапритиниб медианата на инфилтратата на мастоцитите в костния мозък е 70%, медианата на нивото на серумна триптаза е 325 ng/ml и медианата на мутантната алелна фракция KIT D816V (MAF) е 26,2%.

Резултатите за ефикасност при пациенти с AdvSM, включени в проучването, които са получили поне една предходна системна терапия и начална доза 200 mg авапритиниб веднъж дневно, с медиана на продължителността на проследяване 12 месеца, са обобщени в Таблица 7.

**Таблица 7. Резултати за ефикасност при пациенти с авансирала системна мастоцитоза, които са получили поне една предходна системна терапия в PATHFINDER**

| Показател за ефикасност                                                              | Общо                                     | ASM                                    | SM-AHN                                   | MCL                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>ORR<sup>1</sup> по модифициран IWG-MRT-ECNM, n (%) (95% доверителен интервал)</b> | <b>N = 47</b><br>28 (60)<br>(44,3; 73,6) | <b>N = 8</b><br>5 (63)<br>(24,5; 91,5) | <b>N = 29</b><br>19 (66)<br>(45,7; 82,1) | <b>N = 10</b><br>4 (40)<br>(12,2; 73,8) |
| <b>Отговор по категория съгласно модифициран IWG-MRT-ECNM, n (%)</b>                 |                                          |                                        |                                          |                                         |
| <b>CR</b>                                                                            | 1 (2)                                    | 0                                      | 1 (3)                                    | 0                                       |
| <b>CRh</b>                                                                           | 4 (9)                                    | 2 (25)                                 | 2 (7)                                    | 0                                       |
| <b>PR</b>                                                                            | 19 (40)                                  | 3 (38)                                 | 13 (45)                                  | 0                                       |
| <b>CI</b>                                                                            | 4 (9)                                    | 0                                      | 3 (10)                                   | 3 (30)<br>1 (10)                        |
| <b>DOR<sup>2</sup> (месеци), медиана (95% доверителен интервал)</b>                  | <b>N = 28</b><br>NR<br>(NE, NE)          | <b>N = 5</b><br>NR<br>(NE, NE)         | <b>N = 19</b><br>NR<br>(NE, NE)          | <b>N = 4</b><br>NR<br>(NE, NE)          |
| <b>Честота на DOR на месец 12, %</b>                                                 | 100,0                                    | 100,0                                  | 100,0                                    | 100,0                                   |
| <b>Честота на DOR на месец 24, %</b>                                                 | 85,6                                     | NE                                     | 83,3                                     | NE                                      |
| <b>Време до постигане на отговор (месеци), медиана (мин., макс.)</b>                 | <b>N = 28</b><br>1,9<br>(0,5; 12,2)      | <b>N = 5</b><br>2,3<br>(1,8; 5,5)      | <b>N = 19</b><br>1,9<br>(0,5; 5,5)       | <b>N = 4</b><br>3,6<br>(1,7; 12,2)      |
| <b>Време до постигане на CR/CRh (месеци), медиана (мин., макс.)</b>                  | <b>N = 5</b><br>3,7<br>(1,8; 14,8)       | <b>N = 2</b><br>2,8<br>(1,8; 3,7)      | <b>N = 3</b><br>5,6<br>(1,8; 14,8)       | <b>N = 0</b><br>NE                      |

Съкращения: CI=клинично подобрение; CR=пълна ремисия; CRh=пълна ремисия с частично възстановяване на стойностите на периферната кръв; DOR=продължителност на отговора;

NE=неподлежащо на оценка; NR=не е постигнато; ORR=честота на общ отговор; PR=частична ремисия

<sup>1</sup> ORR според модифицирания IWG-MRT-ECNM се дефинира като пациенти, които са постигнали CR, CRh, PR или CI (CR + CRh + PR+CI)

<sup>2</sup> Оценено от анализа по Kaplan-Meier

Сред пациентите, лекувани с авапритиниб с начална доза 200 mg веднъж дневно след поне една предходна системна терапия, 83,1% от пациентите имат  $\geq 50\%$  намаляване на мастоцитите в костния мозък като при 58,5% от пациентите има пълно елиминиране на натрупванията на мастоцити в костния мозък; 88,1% от пациентите имат  $\geq 50\%$  спад в серумната триптаза, от които при 49,3% има намаляване на серумната триптаза до  $< 20$  ng/ml; при 68,7% от пациентите има  $\geq 50\%$  намаляване на KIT D816V MAF в кръвта и при 60,0% от пациентите има  $\geq 35\%$  намаляване на обема на слезката от изходното ниво.

В поддържащо, многоцентрово, открито проучване с едно рамо фаза 1 BLU-285-2101 (EXPLORER) според критериите по mIWG-MRT-ECNM ORR е 73% (95% доверителен интервал: 39,0; 94,0) при 11 пациенти с AdvSM, които са получили поне една предходна системна терапия и начална доза 200 mg авапритиниб веднъж дневно.

#### Клинични проучвания при индолентна системна мастоцитоза

Ефикасността и безопасността на авапритиниб са оценени в проучването BLU-285-2203 (PIONEER) – рандомизирано, двойносляпо, контролирано с плацебо проучване от 3 части, проведено при възрастни пациенти с ISM с умерено тежки до тежки симптоми, при които не се постига задоволителен контрол с най-добрите подкрепящи грижи. В Част 2 (основна част) пациентите са рандомизирани да получават авапритиниб в препоръчителната доза 25 mg перорално веднъж дневно заедно с най-добрите поддържащи грижи (141 пациенти) спрямо плацебо заедно с най-добрите поддържащи грижи (71 пациенти). Рандомизираният дял от проучването се състои от 24-седмичен период. Част 3 от проучването BLU-285-2203 продължава.

Първичната крайна точка в Част 2 е средна промяна от изходното ниво до Седмица 24 на общия скор за симптомите (*total symptom score*, TSS), измерена посредством Формуляра за оценка на симптомите при ISM (*ISM Symptom Assessment Form*, ISM-SAF). ISM-SAF представлява инструмент за съобщаване от пациента резултати, съставен от въпросник с 12 точки, разработен конкретно за оценка на симптомите при пациенти с ISM. Съобщаваните от пациентите скорове за тежест за 11 симптома на ISM (болка в костите, коремна болка, гадене, пъпки, сърбеж, зачервяване, умора, замаяване, „мозъчна мъгла“, главоболие, диария; 0=никакви; 10=възможно най-тежки) са обобщени за изчисление на TSS (диапазон 0-110), като най-високите скорове представляват по-голям симптоматичен товар. 12-тата точка от въпросника оценява броя епизоди с диария.

За целта на проучването включените пациенти трябва да имат общ скор на симптомите (*total symptom score*, TSS) 28 или по-висок при скрининга. Необходимо е пациентите да не са успели да постигнат задоволителен контрол на симптомите за 1 или повече симптоми на изходното ниво с най-малко 2 симптоматични терапии, включващи, но не само: H1 антихистамини, H2 антихистамини, инхибитори на протонната помпа, инхибитори на левкотриените, кромолин натрий, кортикостероиди или омализумаб.

Допълнителните съобщавани от пациентите основни вторични крайни точки за ефикасност са делът на лекувани с авапритиниб пациенти, постигащи  $\geq 50\%$  и  $\geq 30\%$  понижение от изходното ниво до края на Седмица 24 на TSS в сравнение с плацебо. Обективни измервания на мастоцитния товар също се съобщават като основни вторични крайни точки за ефикасност и включват дела на пациентите с  $\geq 50\%$  понижение от изходното ниво до края на Седмица 24 на серумна триптаза, алелна фракция KIT D816V на периферната кръв и на мастоцитите в костния мозък.

Характеристиките на популацията в проучването са: медиана на възрастта 51 години (диапазон: 18 до 79 години), 73% са жени, 80% от бялата раса и 94% имат KIT D816V мутация. На изходното ниво средната TSS е 50,93 (диапазон: 12,1 до 104,4), медианата на нивото на

серумната триптаза е 39,20 ng/ml (диапазон: 3,6 до 501,6 ng/ml), медианата на мутантната алелна фракция KIT D816V е 0,32% чрез дигитална дроплет полимеразно-верижна реакция (digital-droplet polymerase chain reaction, ddPCR), а медианата на инфилтратата на мастоцитите в костния мозък е 7%.

Мнозинството пациенти (99,5%) получават съпътстващо най-добрите поддържащи грижи на изходното ниво (медиана на 3 терапии). Най-честите терапии са H1 антихистамини (98,1%), H2 антихистамини (66%), инхибитори на левкотриените (34,9%) и кромолин натрий (32,1%).

Лечението с авапритиниб демонстрира статистически значими подобрения за всички първични и основните вторични крайни точки за ефикасност в сравнение с плацебо, както е обобщено в Таблица 8.

**Таблица 8. Намаление на ISM-SAF TSS и измерванията на мастоцитния товар при пациенти с индолентна системна мастоцитоза в PIONEER на Седмица 24**

| Параметър за ефикасност                                                                                      | AYVAKYT (25 mg веднъж дневно) + BSC<br>N = 141 | Плацебо + BSC<br>N = 71    | Едностранина р-стойност |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| ISM-SAF TSS                                                                                                  |                                                |                            |                         |
| Средна промяна на TSS                                                                                        |                                                |                            |                         |
| Промяна от изходното ниво (95% CI)                                                                           | -15,58<br>(-18,61; -12,55)                     | -9,15<br>(-13,12; -5,18)   | 0,003                   |
| Разлика с плацебо (95% CI)                                                                                   | -6,43*<br>(-10,90; -1,96)                      |                            |                         |
| % на пациентите, които постигат ≥50% намаление на TSS (95% CI)                                               | 25<br>(17,9; 32,8)                             | 10<br>(4,1; 19,3)          | 0,005                   |
| % на пациентите, които постигат ≥30% намаление на TSS (95% CI)                                               | 45<br>(37,0; 54,0)                             | 30<br>(19,3; 41,6)         | 0,009                   |
| Измервания на мастоцитния товар                                                                              |                                                |                            |                         |
| % на пациентите с ≥50% намаление на серумната триптаза (95% CI)                                              | N = 141<br>54<br>(45,3; 62,3)                  | N = 71<br>0<br>(0,0; 5,1)  | <0,0001                 |
| % на пациентите с ≥50% намаление на алелната фракция KIT D816V на периферната кръв или неоткриваема (95% CI) | N = 118<br>68<br>(58,6; 76,1)                  | N = 63<br>6<br>(1,8; 15,5) | <0,0001                 |

|                                                                                                                      |                                             |                                            |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|
| <b>% на пациентите с<br/>≥50% намаление на<br/>мастоцитите в костния<br/>мозък или никакви<br/>агрегати (95% CI)</b> | <b>N = 106</b><br><b>53</b><br>(42,9; 62,6) | <b>N = 57</b><br><b>23</b><br>(12,7; 35,8) | <b>&lt;0,0001</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|

Съкращения: BSC=най-добри поддържащи грижи (*best supportive care*), CI=доверителен интервал (*confidence interval*), ISM-SAF=формуляр за оценка на симптомите на индолентна системна мастоцитоза, TSS=общ скор на симптомите (*total symptom score*)

\* Намалението на TSS е резултат от средното намаление на всички индивидуални симптоми, които съставят ISM-SAF.

Дългосрочната ефикасност на авапритиниб е оценена в открито продължение на PIONEER при пациенти, получаващи 25 mg авапритиниб (Част 3). Като цяло 201 пациенти продължават от Част 2 в Част 3 от PIONEER. Лекуваните с авапритиниб пациенти от Част 2 продължават да съобщават за подобрения на TSS във времето до приблизително 48 седмици (Част 3 C7D1) от лечението със средна промяна от изходното ниво на TSS от -18,05 пункта (95% CI -21,55; -14,56). Лекуваните с плацебо пациенти от Част 2, които получават авапритиниб в Част 3, съобщават значителни допълнителни намаления на TSS скоровете в рамките на първите 24 седмици от лечението (Част 3 C7D1) с обща средна промяна от изходното ниво на TSS от -19,71 пункта (95% CI -24,32; -15,11), която включва допълнително намаление от 10,78 пункта от изходното ниво в Част 3 непосредствено преди продължаването на авапритиниб.

### Популация в старческа възраст

#### *Неоперабилен или метастатичен ГИСТ*

Четиридесет и два процента от пациентите, които са получавали AYVAKYT при начална доза 300 mg и 400 mg веднъж дневно в NAVIGATOR, са били на 65 години или по-възрастни. Като цяло не са наблюдавани разлики в ефикасността в сравнение с по-младите пациенти. Има ограничени данни от употребата на авапритиниб при пациенти на 75 години или по-възрастни (8% (3 от 38)).

#### *Авансирала системна мастоцитоза*

От 47 пациенти, които са получавали AYVAKYT при начална доза 200 mg и които са имали поне една предходна системна терапия в PATHFINDER, 64% са 65 годишни или по-възрастни, докато 21% са на възраст 75 и повече години. Като цяло не са наблюдавани разлики по отношение на ефикасността между пациентите на ≥65 години и тези на <65 години.

#### *Индолентна системна мастоцитоза*

От всичките 141 пациенти с ISM, които получават AYVAKYT в Част 2 (основна част) от PIONEER, 9 (6%) пациенти са на 65 и повече години, а 1 (<1%) пациент е на 75 и повече години. Не са включени пациенти над 84-годишна възраст. Като цяло не се наблюдават значими различия в ефикасността между пациентите на ≥65 години и тези на <65 години.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с AYVAKYT в една или повече подгрупи на педиатричната популация с рецидивирали/рефрактерни солидни тумори с KIT или PDGFRA мутации (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с AYVAKYT във всички подгрупи на педиатричната популация с мастоцитоза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След приложение на авапритиниб веднъж дневно стационарното състояние се достига до 15 дни.

### Неоперабилен или метастатичен ГИСТ (300 mg перорално веднъж дневно)

След единична доза и многократно прилагане на авапритиниб системната експозиция на авапритиниб е пропорционална на дозата в дозовия диапазон от 30 до 400 mg веднъж дневно при пациенти с неоперабилен или метастатичен ГИСТ. Средната геометрична стойност в стационарно състояние (CV%) на максималната концентрация ( $C_{\max}$ ) и площта под кривата концентрация-време ( $AUC_{0-\tau}$ ) на авапритиниб при 300 mg веднъж дневно е съответно 813 ng/ml (52%) и 15 400 h•ng/ml (48%). Средният геометричен индекс на кумулиране след многократно прилагане е 3,1 до 4,6.

### Авансирала системна мастоцитоза (доза 200 mg веднъж дневно)

В стационарното състояние  $C_{\max}$  и AUC на авапритиниб се повишават пропорционално в дозовия диапазон от 30 mg до 400 mg веднъж дневно при пациенти с AdvSM. Средната геометрична стойност в стационарно състояние (CV%) на  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-24}$  на авапритиниб при доза 200 mg веднъж дневно са съответно 377 ng/ml (62%) и 6600 h•ng/ml (54%). Средният геометричен индекс на кумулиране след многократно прилагане (30-400 mg) е 2,6 към 5,8.

### Индолентна системна мастоцитоза (доза 25 mg веднъж дневно)

$C_{\max}$  и AUC на авапритиниб се повишават пропорционално в дозовия диапазон от 25 mg до 100 mg веднъж дневно при пациенти с ISM. Средната геометрична стойност в стационарно състояние (CV%) на  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-24}$  на авапритиниб при 25 mg веднъж дневно е съответно 70,2 ng/ml (47,8%) и 1330 h•ng/ml (49,5%). Средният геометричен коефициент на кумулиране след многократно прилагане е 3,59.

### Абсорбция

След прилагане на единични перорални дози авапритиниб от 25 до 400 mg медианата на времето до достигане на пикова концентрация ( $T_{\max}$ ) е в диапазона от 2 до 4 часа. Абсолютната бионаличност не е определена. Средната перорална бионаличност на авапритиниб при пациенти с ГИСТ и AdvSM на база популационни изчисления е съответно 16% и 47% по-ниска в сравнение с тази при пациенти с ISM.

### Ефект на храната

$C_{\max}$  и  $AUC_{\inf}$  на авапритиниб нарастват съответно с 59% и 29% при здрави участници, на които е приложен авапритиниб след хранене с високо съдържание на мазнини (приблизително 909 калории, 58 грама въглехидрати, 56 грама мазнини и 43 грама протеини) в сравнение с  $C_{\max}$  и  $AUC_{\inf}$  след гладуване предишната нощ.

### Разпределение

Авапритиниб се свързва 98,8% с човешките плазмени протеини *in vitro* и свързването не зависи от концентрацията. Съотношението кръв-плазма е 0,95. Привидният централен обем на разпределение на авапритиниб ( $V_{ss}/F$ ) на базата на популационни изчисления е 971 l при медиана на стойността за ниско телесно тегло 54 kg. Интериндивидуалната вариабилност на  $Vc/F$  е 50,1%.

### Биотрансформация

*In vitro* проучвания доказват, че оксидативният метаболизъм на авапритиниб се медира предимно чрез CYP3A4, CYP3A5 и в незначителна степен чрез CYP2C9. Относителното

участие на CYP2C9 и CYP3A в *in vitro* метаболизма на авапритиниб е съответно 15,1% и 84,9%. Образуването на глюкуронид M690 се катализира основно чрез UGT1A3. След единична доза приблизително 310 mg (~100 µCi) [<sup>14</sup>C] авапритиниб при здрави индивиди основните метаболитни пътища са оксидиране, глюкуронидиране, оксидативно деаминиране и N-деалкилиране. Непромененият авапритиниб (49%) и метаболитите M690 (хидроксиглюкуронид; 35%) и M499 (оксидативно деаминиране; 14%) са основните циркулиращи радиоактивни компоненти. След перорално приложение на авапритиниб 300 mg веднъж дневно при пациенти AUC в стационарно състояние на съставните енантиомери M499, BLU111207 и BLU111208 са приблизително 35% и 42% от AUC на авапритиниб. При доза 25 mg веднъж дневно съотношението на метаболита към основното вещество за BLU111207 и BLU111208 е съответно 10,3% и 17,5%. В сравнение с авапритиниб (IC<sub>50</sub> = 4 nM) енантиомерите BLU111207 (IC<sub>50</sub> = 41,8 nM) и BLU111208 (IC<sub>50</sub> = 12,4 nM) са съответно с 10,5 и 3,1 пъти по-малка активност срещу KIT D816V *in vitro*.

*In vitro* проучванията показват, че авапритиниб е директен инхибитор на CYP3A4 и времезависим инхибитор на CYP3A4 в клинично значими концентрации (вж. точка 4.5). *In vitro* авапритиниб не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 в клинично значими концентрации.

*In vitro* в клинично значими концентрации авапритиниб индуцира CYP3A (вж. точка 4.5). *In vitro* авапритиниб не индуцира CYP1A2 или CYP2B6 в клинично значими концентрации.

#### Елиминиране

След единични дози AYVAKYT при пациенти с ГИСТ, AdvSM и ISM средният плазмен елиминационен полуживот на авапритиниб е съответно 32 до 57 часа, 20 до 39 часа и 38 до 45 часа.

Средният привиден клирънс (CL/F) на авапритиниб на базата на популационни изчисления е 16,9 l/h. При пациенти с AdvSM зависимият от времето CL/F в Ден 9 е намален до 39,4% в сравнение с ГИСТ и пациентите с ISM. Интериндивидуалната вариабилност на CL/F е 44,4%.

След единична перорална доза приблизително 310 mg (~100 µCi) [<sup>14</sup>C] авапритиниб при здрави участници 70% от радиоактивната доза се възстановява във фецеса и 18% се екскретира в урината. Непромененият авапритиниб съставлява 11% и 0,23% от приложената радиоактивна доза, екскретиран съответно във фекалиите и урината.

#### Ефекти на авапритиниб върху транспортните протеини

*In vitro* авапритиниб не е субстрат на P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K и BSEP в клинично значими концентрации.

Авапритиниб е инхибитор на P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K и BSEP *in vitro* (вж. точка 4.5). *In vitro* авапритиниб не инхибира OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 или OCT2 в клинично значими концентрации.

#### Активни вещества, редуциращи стомашната киселинност

Не са провеждани клинични проучвания за взаимодействия от типа лекарство-лекарство. Въз основа на популационни и некомпартиментни фармакокинетични анализи ефектът на тези средства върху бионаличността на авапритиниб не е клинично значим.

#### Специални популации

Популационните фармакокинетични анализи показват, че възраст (18-90 години), телесно тегло (40-156 kg), пол и концентрация на албумин нямат ефект върху експозицията на авапритиниб.

Съпътстващата употреба на инхибитори на протонната помпа (PPI) и бионаличността (F), както и ниското телесно тегло и привидният централен обем на разпределение ( $V_c/F$ ) са идентифицирани като статистически значими ковариати с влияние върху експозицията на авапритиниб. Ниското телесно тегло (30 kg до 80 kg) оказва слабо влияние върху  $C_{max}$  в стационарно състояние ( $\pm 5\%$ ), докато съпътстващата употреба на PPI води до  $\sim 19\%$  намаление на AUC и  $C_{max}$ . Тези минимални ефекти върху експозицията не са клинично значими предвид ФК вариабилност ( $>40\%$  CV) и не се очаква да имат влияние върху ефикасността и безопасността. Не е установен значим ефект на расата върху фармакокинетиката на авапритиниб, въпреки че малкият брой участници чернокожи (N=27) и от азиатски произход (N=26) ограничава възможността да бъдат направени заключения на основание раса.

#### *Чернодробно увреждане*

Тъй като елиминирането през черния дроб е основен път на екскреция на авапритиниб, чернодробното увреждане може да доведе до повишени плазмени концентрации на авапритиниб. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ експозициите на авапритиниб са сходни между 72 пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин в горната граница на нормата [ГГН] и АСАТ  $>$  ГГН или общ билирубин  $>1$  до  $1,5$  пъти над ГГН и всяка стойност на АСАТ), 13 пациенти с умерено чернодробно увреждане (общ билирубин  $>1,5$  до  $3,0$  пъти горната граница на нормата и всяка стойност на АСАТ) и 402 пациенти с нормална чернодробна функция (общ билирубин и АСАТ в границите на нормата). В едно клинично проучване, изследващо ефекта на тежка степен на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на авапритиниб след приложение на единична перорална доза 100 mg авапритиниб, средната AUC на несвързаното вещество е 61% по-висока при участници с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) в сравнение със съответните здрави участници с нормална чернодробна функция. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане се препоръчва по-ниска начална доза (вж. точка 4.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ експозициите на авапритиниб са подобни при 136 пациенти с леко бъбречно увреждане (CLcr 60-89 ml/min), 52 пациенти с умерено бъбречно увреждане (CLcr 30-59 ml/min) и 298 пациенти с нормална бъбречна функция (CLcr  $\geq 90$  ml/min), което предполага, че не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на авапритиниб при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CLcr 15-29 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност (CLcr  $<15$  ml/min) не е проучвана.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Токсикологични проучвания при многократно прилагане

При кучета възниква хеморагия в мозъка и гръбначния мозък, когато се прилагат дози по-големи или равни на 15 mg/kg/ден (приблизително 9,0; 1,8 и 0,8 пъти експозицията при хора на базата на AUC при дози съответно 25 mg, 200 mg и 300 mg веднъж дневно), и оток на хороидният плексус в мозъка, когато се прилагат дози по-големи или равни на 7,5 mg/kg/ден (приблизително 4,7, 1,0 и 0,4 пъти експозицията при хора на базата на AUC при клиничната доза съответно 25 mg, 200 mg и 300 mg веднъж дневно). При плъхове се появяват конвулсии, което потенциално е вторично на инхибирането на Nav 1,2 при системни експозиции  $\geq 96$ , 12 и  $\geq 8$  пъти по-високи от експозицията при пациенти при клиничната доза 25 mg, 200 mg и 300 mg веднъж дневно.

В едно 6-месечно токсикологично проучване с многократно прилагане при плъхове те проявяват хеморагична и кистозна дегенерация на жълтото тяло на яйчниците и вагинална муцификация при дозови нива по-големи или равни на 3 mg/kg/ден с граници на експозиция 15, 3 и 1,3 пъти експозицията при хората на базата на AUC при съответно 25 mg, 200 mg и 300 mg. В едно 9-месечно токсикологично проучване с многократно прилагане при кучета се наблюдава хипосперматогенеза (3/4 мъжки) при най-високата изпитвана доза 5 mg/kg/ден (5,7, 1,2 и  $<1$  пъти експозицията при хората (AUC) при доза съответно 25 mg, 200 mg и 300 mg).

### Генотоксичност/канцерогенност

Авапритиниб не е мутагенен *in vitro* при бактериалния тест за обратни мутации (тест на Ames). Той е положителен в *in vitro* хромозомния тест за аберация в култивирани човешки лимфоцити от периферна кръв, но отрицателен при плъхове както при микронуклеарния тест на костен мозък на плъхове, така и при кометен анализ за хромозомно увреждане в чернодробна тъкан и следователно като цяло не е генотоксичен. Канцерогенният потенциал на авапритиниб е оценен в едно 6-месечно проучване при трансгенни мишки, където се констатира по-голяма честота на намалена целуларност на тимусния кортекс при дози 10 и 20 mg/kg/ден. Продължава дългосрочно проучване за канцерогенност с авапритиниб.

### Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Проведено е специално комбинирано проучване по отношение на фертилитета при мъжките и женските и ранното ембрионално развитие при плъхове при перорални дози авапритиниб 3, 10 и 30 mg/kg/ден при мъжките и 3, 10 и 20 mg/kg/ден при женските. Не са наблюдавани преки ефекти върху фертилитета при мъжките или женските животни при най-високите дозови нива, тествани в това проучване (100,8 и 62,6 пъти експозицията при хората (AUC) при 25 mg, 20,3 и 9,5 пъти експозицията при хората (AUC) при 200 mg и 8,7 и 4,1 пъти експозицията при хората (AUC) при 300 mg).

Авапритиниб преминава в семенната течност, достигайки концентрация до 0,1 пъти по-висока от тази, открита в човешката плазма при приложение на 25 mg. Има увеличена честота на преимплантационна загуба и на ранните резорбции при граници на експозицията 15, 3 и 1,3 пъти експозицията при хората (AUC) при клиничните дози съответно 25 mg, 200 mg и 300 mg. При мъжки плъхове, на които се прилага авапритиниб в експозиции съответно 7 и 30 пъти, 1 и 5 пъти и 0,6 и 3 пъти човешките дози от 25 mg, 200 mg и 300 mg, се наблюдава намаление в образуването на сперма и относителното тегло на тестисите.

В едно проучване за токсичност на ембрио-феталното развитие при плъхове авапритиниб показва ембриотоксични и тератогенни ефекти (намаляване на теглото и жизнеспособността на фетусите и увеличаване на висцералните и скелетните малформации). Пероралното приложение на авапритиниб в периода на органогенезата е тератогенно и ембриотоксично при плъхове в експозиции приблизително 31,4, 6,3 и 2,7 пъти експозицията при хората (AUC) съответно при дози 25 mg, 200 mg и 300 mg.

### Проучвания за фототоксичност

*In vitro* проучване за фототоксичност при 3T3 миши фибробласти, както и проучване за фототоксичност при пигментирани плъхове показват, че авапритиниб има слаб потенциал за фототоксичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Ядро на таблетката*

Микрокристална целулоза  
Коповидон  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

#### *Обвивка на таблетката*

Талк  
Макрогол 3350  
Поли(винилов алкохол)  
Титанов диоксид (E171)

*Печатно мастило (само за 100 mg, 200 mg и 300 mg филмирани таблетки)*

Шеллак гланц 45% (20% естерифициран) в етанол  
Брилянтно синьо FCF (E133)  
Титанов диоксид (E171)  
Черен железен оксид (E172)  
Пропиленгликол

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

4 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца капачка (полипропилен), индукционно запечатана с фолио (термоиндукционно уплътнение) и сушител в цилиндрично контейнерче.

Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка с 30 филмирани таблетки.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

# **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Нидерландия

# **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AYVAKYT 25 mg филмирани таблетки  
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg филмирани таблетки  
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg филмирани таблетки  
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg филмирани таблетки  
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg филмирани таблетки  
EU/1/20/1473/003

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 24 септември 2020 г.

Дата на последно подновяване: 24 юли 2023 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА  
МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД  
УСЛОВИЕ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Нидерландия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД  
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

| Описание                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Срок                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| За да се потвърди допълнително безопасността и ефикасността на авапритиниб при лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастатичен ГИСТ, при който има PDGFRA D842V мутация, ПРУ трябва да представи резултатите от обсервационно проучване за безопасност и ефикасност при пациенти с неоперабилен или метастатичен PDGFRA D842V-мутантен ГИСТ. | първо тримесечие на 2027 г. |

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 25 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AYVAKYT 25 mg филмирани таблетки  
авапритиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg авапритиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Не гълтайте цилиндричното контейнерче със сушител, което се намира в бутилката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1473/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

AYVAKYT 25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА – 25 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AYVAKYT 25 mg филмирани таблетки  
авапритиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg авапритиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Не гълтайте цилиндричното контейнерче със сушител, което се намира в бутилката.

**6 СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1473/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 50 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AYVAKYT 50 mg филмирани таблетки  
авапритиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg авапритиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Не гълтайте цилиндричното контейнерче със сушител, което се намира в бутилката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1473/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

AYVAKYT 50 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА – 50 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AYVAKYT 50 mg филмирани таблетки  
авапритиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg авапритиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Не гълтайте цилиндричното контейнерче със сушител, което се намира в бутилката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1473/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 100 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AYVAKYT 100 mg филмирани таблетки  
авапритиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg авапритиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Не гълтайте цилиндричното контейнерче със сушител, което се намира в бутилката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1473/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

AYVAKYT 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА – 100 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

АУВАКУТ 100 mg филмирани таблетки  
авапритиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg авапритиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.  
Не гълтайте цилиндричното контейнерче със сушител, което се намира в бутилката.

**6 СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1473/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 200 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AYVAKYT 200 mg филмирани таблетки  
авапритиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg авапритиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.  
Не гълтайте цилиндричното контейнерче със сушител, което се намира в бутилката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1473/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

AYVAKYT 200 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА – 200 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AYVAKYT 200 mg филмирани таблетки  
авапритиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg авапритиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.  
Не гълтайте цилиндричното контейнерче със сушител, което се намира в бутилката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1473/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 300 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AYVAKYT 300 mg филмирани таблетки  
авапритиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg авапритиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.  
Не гълтайте цилиндричното контейнерче със сушител, което се намира в бутилката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1473/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

AYVAKYT 300 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА – 300 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AYVAKYT 300 mg филмирани таблетки  
авапритиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg авапритиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.  
Не гълтайте цилиндричното контейнерче със сушител, което се намира в бутилката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1473/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### AYVAKYT 25 mg филмирани таблетки авапритиниб (avapritinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява AYVAKYT и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AYVAKYT
3. Как да приемате AYVAKYT
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате AYVAKYT
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява AYVAKYT и за какво се използва

##### Какво представлява AYVAKYT

AYVAKYT е лекарство, съдържащо активното вещество авапритиниб.

##### За какво се използва AYVAKYT

AYVAKYT се използва при възрастни за лечение на агресивна системна мастоцитоза (ASM), системна мастоцитоза със свързана хематологична неоплазма (SM-AHN) или мастоцитна левкемия (MCL) след поне една системна терапия. Това са нарушения, при които в организма се образуват прекалено много мастоцити, вид бели кръвни клетки. Симптоми се появяват, когато прекалено много мастоцити навлязат в различни органи на тялото Ви, например в черния дроб, костния мозък или слезката. Тези мастоцити също така отделят вещества, например хистамин, които може да са причина да имате различни общи симптоми, както и да доведат до увреждане на засегнатите органи.

ASM, SM-AHN и MCL общо са известни като авансирала системна мастоцитоза (AdvSM).

AYVAKYT се използва също за лечение на възрастни с индолентна системна мастоцитоза (ISM) с умерено тежки до тежки симптоми, при които не се постига задоволителен контрол със симптоматично лечение. Това е заболяване, при което в организма се образуват много на брой необичайни мастоцити. Мастоцитите са белите кръвни клетки, отговорни за алергичните реакции. Тези клетки може да се намират във всяка тъкан в тялото Ви, но често се откриват в кожата, червата и костния Ви мозък. Тези необичайни мастоцити може да причинят симптоми като тежки алергични реакции, диария, обрив и затруднено дишане.

## Как действа AYVAKYT

AYVAKYT спира активността на група белтъци в организма, наречени кинази. Мастоцитите при пациенти с AdvSM и ISM обикновено имат промени (мутации) в гените, участващи в производството на специфични кинази, свързани с растежа и разпространението на тези клетки.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа AYVAKYT или защо Ви е предписано това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AYVAKYT

### Не приемайте AYVAKYT

- ако сте алергични към авапритиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете AYVAKYT:

- **ако сте имали съдова аневризма** (издуване и отслабване на стената на кръвоносен съд) или **кървене в мозъка** през последната година.
- **ако имате нисък брой тромбоцити**
- **ако приемате лекарство, което разрежда кръвта, за да се предотвратят кръвни съсиреци, като варфарин или фенпрокумон .**

Обърнете специално внимание при употребата на това лекарство:

- Може да развиете симптоми като **тежко главоболие, проблеми със зрението, тежка сънливост или тежка слабост от едната страна на тялото (признаци на кървене в мозъка)**. Ако такива се появят, незабавно се свържете с Вашия лекар и временно спрете лечението. Ако сте пациент с AdvSM Вашият лекар ще провери броя на тромбоцитите Ви, преди да започнете лечението, и ще ги проследява при нужда по време на лечението Ви с авапритиниб.
- Лечението с това лекарство може да доведе до **по-висок риск от кървене** при пациенти с AdvSM. Авапритиниб може да причини кървене в храносмилателната система, например стомаха, правото черво или червата. Информирайте Вашия лекар, ако сте имали или имате някакви проблеми, свързани с кървене. Преди да започнете да приемате авапритиниб, Вашият лекар може да реши да направи кръвни изследвания. Потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите следните симптоми: поява на кръв в изпражненията или изхождане на черни изпражнения, болка в корема, изкашляне/повръщане на кръв.
- Можете също да развиете **загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (признаци на когнитивен ефект)**. Авапритиниб понякога може да промени начина, по който мислите и помните информацията. Свържете се с Вашия лекар, в случай че получите тези симптоми или ако член на семейството, болногледач или някой, който Ви познава, забележи, че започвате да забравяте или да се обърквате.
- По време на лечението с това лекарство, незабавно кажете на Вашия лекар, **ако качите тегло много бързо, получите подуване на лицето или крайниците, имате затруднено дишане или задух**. Това лекарство може да доведе до задържане на вода в организма (силно задържане на течности може да възникне при пациенти с AdvSM).
- Авапритиниб може да причини **нарушения на сърдечния ритъм**. Вашият лекар може да Ви направи изследвания за оценка на тези проблеми по време на лечението с авапритиниб. Кажете на Вашия лекар, ако чувствате замаяност, прималяване или имате промяна в сърдечния ритъм, докато приемате това лекарство.
- Може да получите **тежки стомашни и чревни проблеми (диария, гадене и повръщане)**, ако имате AdvSM. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако почувствате тези симптоми.

- Може да станете **по-чувствителни към слънцето**, докато приемате това лекарство. Важно е да се покриват изложените на слънце участъци от кожата и да се използва слънцезащитен крем с висок слънцезащитен фактор (SPF).

Докато приемате авапритиниб, Вашият лекар ще иска от Вас да си правите редовни кръвни изследвания и да се претегляте редовно, ако имате AdvSM.

За повече информация вижте точка 4.

### **Деца и юноши**

AYVAKYT не е проучван при деца и юноши на възраст под 18 години. Не давайте това лекарство на деца или юноши под 18 години.

### **Други лекарства и AYVAKYT**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. AYVAKYT може да повлияе върху начина на действие на други лекарства и някои други лекарства може да повлияят на действието на това лекарство.

### **Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете AYVAKYT, ако приемате някое от следните лекарства:**

Следните лекарства могат да увеличат ефектите на авапритиниб и да увеличат неговите нежелани реакции:

- Боцепревир – използван за лечение на хепатит С
- Кобицистат, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир – използвани за лечение на ХИВ инфекции/СПИН
- Кларитромицин, еритромицин, телитромицин – използвани за лечение на бактериални инфекции
- Итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол – използвани за лечение на сериозни гъбични инфекции
- Кониваптан – използван за лечение на ниски нива на натрий в кръвта (хипонатриемия)

Следните лекарства могат да отслабят ефектите на авапритиниб:

- Рифампицин – използван за лечение на туберкулоза (ТБ) и някои други бактериални инфекции
- Карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, примидон, фенобарбитал – използвани за лечение на епилепсия
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билково лекарство, използвано при депресия
- Бозентан – използван за лечение на високо кръвно налягане
- Ефавиренц и етравирин – използвани за лечение на ХИВ инфекции/СПИН
- Модафинил – използван за лечение на нарушения на съня
- Дабрафениб – използван за лечение на някои видове рак
- Нафцилин – използван за лечение на някои бактериални инфекции
- Дексаметазон – използван за намаляване на възпалението

Това лекарство може да повлияе на оптималното действие на следните лекарства или да увеличи техните нежелани реакции:

- Алфентанил – използван за контрол на болката по време на операции и медицински процедури
- Атазанавир – използван за лечение на ХИВ инфекция/СПИН
- Мидазолам – използван за анестезия, седация или за намаляване на тревожността
- Симвастатин – използван за лечение на висок холестерол
- Сиролимус, такролимус – използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате каквото и да е лекарство.

### **АУВАКУТ с храни и напитки**

Не трябва да пиете сок от грейпфрут или да ядете грейпфрут по време на лечението с АУВАКУТ.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

#### Бременност

Това лекарство не се препоръчва за употреба по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Избягвайте забременяване, докато сте на лечение с това лекарство, тъй като то може да увреди Вашето неродено бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на АУВАКУТ по време на бременност.

Вашият лекар може да провери дали сте бременна, преди да започнете лечение с това лекарство.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 6 седмици месец след приключване на лечението. Мъжете, чиито партньорки могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 2 седмици след завършване на лечението. Говорете с Вашия лекар за ефективни методи за контрацепция, които може да са подходящи за Вас.

#### Кърмене

Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Не е известно дали АУВАКУТ преминава в кърмата. Не трябва да кърмите по време на лечението с това лекарство и в продължение на поне 2 седмици след последната доза. Говорете с Вашия лекар за най-добрия начин да храните бебето си през това време.

#### Фертилитет

АУВАКУТ може да причини проблеми с фертилитета при мъжете и жените. Говорете с Вашия лекар, ако това Ви притеснява.

### **Шофиране и работа с машини**

АУВАКУТ може да причини симптоми, които засягат способността Ви да се концентрирате и да реагирате (вж. точка 4). Поради това АУВАКУТ може да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. Бъдете особено внимателни при шофиране или работа с машини, ако получите тези нежелани реакции.

### **АУВАКУТ съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате АУВАКУТ**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Каква дозировка на АУВАКУТ да приемате**

Препоръчителната доза АУВАКУТ ще зависи от Вашето заболяване – вижте по-долу.

АУВАКУТ е наличен под формата на таблетки с различно количество на активното вещество - 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg и 300 mg. Вашият лекар ще Ви консултира относно дозировката и броя таблетки, които трябва да приемате:

### **Лечение на AdvSM**

Препоръчителната доза е 200 mg през устата веднъж дневно.

### **Лечение на ISM**

Препоръчителната доза е 25 mg през устата веднъж дневно.

Ако имате чернодробни проблеми, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза AYVAKYT.

Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да промени дозата Ви, временно да спре или окончателно да спре лечението. Не променяйте Вашата доза и не спирайте приема на AYVAKYT, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Гълтайте таблетката(ите) AYVAKYT цяла (цели) с чаша вода на празен стомах. Не яжте поне 2 часа преди и поне 1 час след приема на AYVAKYT.

Ако повърнете след приема на доза AYVAKYT, не приемайте допълнителна доза. Вземете следващата си доза в планираното за Вас време.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза AYVAKYT**

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, говорете с Вашия лекар веднага. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

### **Ако сте пропуснали да приемете AYVAKYT**

Ако сте пропуснали доза AYVAKYT, приемете я веднага щом си спомните, освен ако следващата Ви планирана доза е в рамките на 8 часа. Вземете следващата доза в обичайното за Вас време.

Не вземайте двойна доза в рамките на 8 часа, за да компенсирате пропуснатата доза.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Най-сериозните нежелани реакции при пациенти с AdvSM**

**Някои нежелани реакции може да са сериозни. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите някое от следните (вж. също точка 2.):**

- тежко главоболие, проблеми със зрението, тежка сънливост, тежка слабост от едната страна на тялото (признаци на кървене в мозъка)
- загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (признаци на когнитивен ефект)

### **Други нежелани реакции при пациенти с AdvSM може да включват**

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- променен вкус
- загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (когнитивни ефекти)
- диария
- гадене, повдигане и повръщане
- промяна в цвета на косата
- подуване (напр. на стъпалата, глезените, лицето, очите, става)
- умора
- кръвни изследвания, показващи нисък брой тромбоцити, често свързано с лесно получаване на синини или кървене
- кръвни изследвания, показващи понижаване на броя на червените кръвни клетки (анемия) и белите кръвни клетки

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие
- световъртеж
- намалена сетивност, изтръпване, мравучкане или повишена чувствителност към болка в ръцете и краката
- кървене в мозъка
- повишено слъзоотделяне
- кървене от носа
- задух
- киселини
- натрупване на течност в корема
- сухота, засягаща очите, устните, устата и кожата
- запек, отделяне на газове
- коремна болка
- стомашно-чревно кървене
- обрив
- косопад
- болка
- наддаване на тегло
- промени в електрическата активност на сърцето
- синини
- кръвни изследвания, показващи повишено натоварване на черния дроб и високи нива билирубин, вещество, произвеждано от черния дроб

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- натрупване на течност около сърцето
- зачервяване или сърбеж по кожата
- кръвни изследвания, показващи понижена бъбречна функция

**Нежеланите реакции при пациентите с ISM може да включват**

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- подуване на ръцете и краката

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- проблеми със заспиването (безсъние)
- зачервяване
- зачервена или сърбяща кожа
- подуване на лицето
- кръвно изследване, показващо ефект върху костите (повишена алкална фосфатаза в кръвта)

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате АУВАКУТ**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че бутилката е повредена или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа АУВАКУТ**

- Активно вещество: авапритиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg авапритиниб.
- Други съставки:
  - Ядрото на таблетката съдържа: микрокристална целулоза, коповидон, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат (вижте точка 2 „АУВАКУТ съдържа натрий“).
  - Обвивката на таблетката съдържа: талк, макрогол 3350, поли(винилов алкохол) и титанов диоксид (E171).

### **Как изглежда АУВАКУТ и какво съдържа опаковката**

АУВАКУТ 25 mg филмирани таблетки са кръгли, бели таблетки с диаметър 5 mm с вдлъбнат релефен текст. От едната страна е „BLU“, а от другата „25“.

АУВАКУТ се предлага в бутилка, съдържаща 30 филмирани таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка.

Дръжте цилиндричното контейнерче със сушител в бутилката.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Нидерландия

За информация относно това лекарство, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien,  
България, Česká  
republika, Danmark,  
Deutschland, Eesti, España,  
France, Hrvatska, Ireland,  
Ísland, Italia, Latvija, Lietuva,  
Luxembourg/Luxemburg,  
Magyarország, Malta,  
Nederland, Norge, Österreich,  
Polska, Portugal, România,  
Slovenija, Slovenská republika,  
Suomi/Finland, Sverige, United  
Kingdom (Northern Ireland)**

**Ελλάδα, Κύπρος**  
Swixx Biopharma S.M.S.A.  
Τηλ: +30 214 444 9670

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Листовка: информация за пациента

### AYVAKYT 50 mg филмирани таблетки авапритиниб (avapritinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява AYVAKYT и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AYVAKYT
3. Как да приемате AYVAKYT
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате AYVAKYT
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява AYVAKYT и за какво се използва

##### Какво представлява AYVAKYT

AYVAKYT е лекарство, съдържащо активното вещество авапритиниб.

##### За какво се използва AYVAKYT

AYVAKYT се използва при възрастни за лечение на агресивна системна мастоцитоза (ASM), системна мастоцитоза със свързана хематологична неоплазма (SM-AHN) или мастоцитна левкемия (MCL), след поне една системна терапия. Това са нарушения, при които в организма се образуват прекалено много мастоцити, вид бели кръвни клетки. Симптоми се появяват, когато прекалено много мастоцити навлязат в различни органи на тялото Ви, например в черния дроб, костния мозък или слезката. Тези мастоцити също така отделят вещества, например хистамин, които може да са причина да имате различни общи симптоми, които може да изпитвате, както и да доведат до увреждане на засегнатите органи. ASM, SM-AHN и MCL общо са известни като авансирала системна мастоцитоза (AdvSM).

##### Как действа AYVAKYT

AYVAKYT спира активността на група белтъци в организма, наречена кинази. Мастоцитите клетки при пациенти с AdvSM обикновено имат промени (мутации) в гените, участващи в производството на специфични кинази, свързани с растежа и разпространението на тези клетки.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа AYVAKYT или защо Ви е предписано това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AYVAKYT/

### Не приемайте AYVAKYT:

- ако сте алергични към авапритиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете AYVAKYT:

- **ако сте имали съдова аневризма** (издуване и отслабване на стената на кръвоносен съд) или **кървене в мозъка** през последната година.
- **ако имате нисък брой тромбоцити**
- **ако приемате лекарство, което разрежда кръвта, за да се предотвратят кръвни съсиреци, като варфарин или фенпрокумон.**

Обърнете специално внимание при употребата на това лекарство:

- Може да развиете симптоми като **тежко главоболие, проблеми със зрението, тежка сънливост или тежка слабост от едната страна на тялото (признаци на кървене в мозъка)**. Ако такива се появят, незабавно се свържете с Вашия лекар и временно спрете лечението. Ако сте пациент с AdvSM Вашият лекар ще провери броя на тромбоцитите Ви, преди да започнете лечението, и ще ги проследява при нужда по време на лечението Ви с авапритиниб.
- Лечението с това лекарство може да доведе до **по-висок риск от кървене**. Авапритиниб може да причини кървене в храносмилателната система, например стомаха, правото черво или червата. Информирайте Вашия лекар, ако сте имали или имате някакви проблеми, свързани с кървене. Преди да започнете да приемате авапритиниб, Вашият лекар може да реши да направи кръвни изследвания. Потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите следните симптоми: поява на кръв в изпражненията или изхождане на черни изпражнения, болка в корема, изкашляне/повръщане на кръв.
- Можете също да развиете **загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (признаци на когнитивен ефект)**. Авапритиниб понякога може да промени начина, по който мислите и помните информацията. Свържете се с Вашия лекар, в случай че получите тези симптоми или ако член на семейството, болногледач или някой, който Ви познава, забележи, че започвате да забравяте или да се обърквате.
- По време на лечението с това лекарство, незабавно кажете на Вашия лекар, **ако качите тегло много бързо, получите подуване на лицето или крайниците, имате затруднено дишане или задух**. Това лекарство може да доведе до задържане на вода в организма (силно задържане на течности).
- Авапритиниб може да причини **нарушения на сърдечния ритъм**. Вашият лекар може да Ви направи изследвания за оценка на тези проблеми по време на лечението с авапритиниб. Кажете на Вашия лекар, ако чувствате замаяност, прималяване или имате промяна в сърдечния ритъм, докато приемате това лекарство.
- Може да получите **тежки стомашни и чревни проблеми (диария, гадене и повръщане)**. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако почувствате тези симптоми.
- Може да станете **по-чувствителни към слънцето** докато приемате това лекарство. Важно е да се покриват изложените на слънце участъци от кожата и да се използва слънцезащитен крем с висок слънцезащитен фактор (SPF).

Докато приемате авапритиниб, Вашият лекар ще иска от Вас да си правите редовни кръвни изследвания. Също така теглото Ви ще се проверява редовно .

За повече информация вижте точка 4.

### Деца и юноши

AYVAKYT не е проучван при деца и юноши на възраст под 18 години. Не давайте това лекарство на деца или юноши под 18 години.

## **Други лекарства и АУВАКУТ**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. АУВАКУТ може да повлияе върху начина на действие на други лекарства и някои други лекарства може да повлияят на действието на това лекарство.

## **Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете АУВАКУТ, ако приемате някое от следните лекарства:**

Следните лекарства могат да увеличат ефектите на авапритиниб и да увеличат неговите нежелани реакции:

- Боцепревир – използван за лечение на хепатит С
- Кобицистат, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир – използвани за лечение на ХИВ инфекции/СПИН
- Кларитромицин, еритромицин, телитромицин – използвани за лечение на бактериални инфекции
- Итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол – използвани за лечение на сериозни гъбични инфекции
- Кониваптан – използван за лечение на ниски нива на натрий в кръвта (хипонатриемия)

Следните лекарства могат да намалят ефектите на авапритиниб:

- Рифампицин – използван за лечение на туберкулоза (ТБ) и някои други бактериални инфекции
- Карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, примидон, фенобарбитал – използвани за лечение на епилепсия
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билково лекарство, използвано при депресия.
- Бозентан – използван за лечение на високо кръвно налягане
- Ефавиренц и етравирин – използвани за лечение на ХИВ инфекции/СПИН
- Модафинил – използван за лечение на нарушения на съня
- Дабрафениб – използван за лечение на някои видове рак
- Нафцилин – използван за лечение на някои бактериални инфекции
- Дексаметазон – използван за намаляване на възпалението

Това лекарство може да повлияе на оптималното действие на следните лекарства или да увеличи техните нежелани реакции:

- Алфентанил – използван за контрол на болката по време на операции и медицински процедури
- Атазанавир – използван за лечение на ХИВ инфекция/СПИН
- Мидазолам – използван за анестезия, седация или за намаляване на тревожността
- Симвастатин – използван за лечение на висок холестерол
- Сиролимус, такролимус – използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате каквото и да е лекарство.

## **АУВАКУТ с храни и напитки**

Не трябва да пиете сок от грейпфрут или да ядете грейпфрут по време на лечението с АУВАКУТ.

## **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

## **Бременност**

Това лекарство не се препоръчва за употреба по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Избягвайте забременяване, докато сте на лечение с това лекарство, тъй като то

може да увреди Вашето неродено бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на АУВАКУТ по време на бременност.

Вашият лекар може да провери дали сте бременна, преди да започнете лечение с това лекарство.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 6 седмици след приключване на лечението. Мъжете, чиито партньорки могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 2 седмици след завършване на лечението. Говорете с Вашия лекар за ефективни методи за контрацепция, които може да са подходящи за Вас.

#### Кърмене

Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Не е известно дали АУВАКУТ преминава в кърмата. Не трябва да кърмите по време на лечението с това лекарство и в продължение на поне 2 седмици след последната доза. Говорете с Вашия лекар за най-добрия начин да храните бебето си през това време.

#### Фертилитет

АУВАКУТ може да причини проблеми с фертилитета при мъжете и жените. Говорете с Вашия лекар, ако това Ви притеснява.

#### **Шофиране и работа с машини**

АУВАКУТ може да причини симптоми, които засягат способността Ви да се концентрирате и да реагирате (вж. точка 4). Поради това АУВАКУТ може да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. Бъдете особено внимателни при шофиране или работа с машини, ако получите тези нежелани реакции.

#### **АУВАКУТ съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **3. Как да приемате АУВАКУТ**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **Каква дозировка на АУВАКУТ да използвате**

Препоръчителната доза АУВАКУТ ще зависи от Вашето заболяване – вижте по-долу. АУВАКУТ е наличен под формата на таблетки с различно количество на активното вещество - 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg и 300 mg. Вашият лекар ще Ви консултира относно дозировката и броя таблетки, които трябва да приемате:

#### **Лечение на AdvSM**

Препоръчителната доза е 200 mg през устата веднъж дневно.

Ако имате чернодробни проблеми, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза АУВАКУТ.

Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да промени дозата Ви, временно да спре или окончателно да спре лечението. Не променяйте Вашата доза и не спирайте приема на АУВАКУТ, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Гълтайте таблетката(ите) АУВАКУТ цяла (цели) с чаша вода, на празен стомах. Не яжте поне 2 часа преди и поне 1 час след приема на АУВАКУТ.

Ако повърнете след приема на доза АУВАКУТ, не приемайте допълнителна доза. Вземете следващата си доза в планираното за Вас време.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза АУВАКУТ**

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, говорете с Вашия лекар веднага. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

#### **Ако сте пропуснали да приемете АУВАКУТ**

Ако сте пропуснали доза АУВАКУТ, приемете я веднага щом си спомните, освен ако следващата Ви планирана доза е в рамките на 8 часа. Вземете следващата доза в обичайното за Вас време.

Не вземайте двойна доза в рамките на 8 часа, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Най-сериозните нежелани реакции**

**Някои нежелани реакции може да са сериозни. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите някое от следните (вж. също точка 2.):**

- тежко главоболие, проблеми със зрението, тежка сънливост, тежка слабост от едната страна на тялото (признаци на кървене в мозъка)
- загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (признаци на когнитивен ефект)

#### **Други нежелани реакции може да включват**

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- променен вкус
- загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (когнитивни ефекти)
- диария
- гадене, повдигане и повръщане
- промяна в цвета на косата
- подуване (напр. на стъпалата, глезените, лицето, очите, става)
- умора
- кръвни изследвания, показващи нисък брой тромбоцити, често свързвано с лесно получаване на синини или кървене
- кръвни изследвания, показващи понижено на броя на червените кръвни клетки (анемия) и белите кръвни клетки

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие
- световъртеж
- намалена сетивност, изтръпване, мравучкане или повишена чувствителност към болка в ръцете и краката
- кървене в мозъка
- повишено слзоотделяне
- кървене от носа
- задух
- киселини
- натрупване на течност в корема
- сухота, засягаща очите, устните, устата и кожата
- запек, отделяне на газове
- коремна
- стомашно-чревно кървене
- обрив
- косопад

- болка
- наддаване на тегло
- промени в електрическата активност на сърцето
- синини
- кръвни изследвания, показващи повишено натоварване на черния дроб и високи нива билирубин, вещество, произвеждано от черния дроб

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- натрупване на течност около сърцето
- зачервяване или сърбеж по кожата
- кръвни изследвания, показващи понижена бъбречна функция

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате АУВАКУТ**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че бутилката е повредена или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа АУВАКУТ**

- Активно вещество: авапритиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg авапритиниб.
- Други съставки:
  - Ядрото на таблетката съдържа: микрокристална целулоза, коповидон, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат (вижте точка 2 „АУВАКУТ съдържа натрий“).
  - Обвивката на таблетката съдържа: талк, макрогол 3350, поли(винилов алкохол) и титанов диоксид (E171).

### **Как изглежда АУВАКУТ и какво съдържа опаковката**

АУВАКУТ 50 mg филмирани таблетки са кръгли, бели таблетки с диаметър 6 mm, с вдлъбнат релефен текст. От едната страна е „BLU“, а от другата „50“.

АУВАКУТ се предлага в бутилка, съдържаща 30 филмирани таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка.

Дръжте цилиндричното контейнерче със сушител в бутилката.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Нидерландия

За информация относно това лекарство, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

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

**Ελλάδα, Κύπρος**

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“.

Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/en>.

+

## Листовка: информация за пациента

### AYVAKYT 100 mg филмирани таблетки авапритиниб (avapritinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява AYVAKYT и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AYVAKYT
3. Как да приемате AYVAKYT
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате AYVAKYT
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява AYVAKYT и за какво се използва

##### Какво представлява AYVAKYT

AYVAKYT е лекарство, съдържащо активното вещество авапритиниб.

##### За какво се използва AYVAKYT

AYVAKYT се използва при възрастни за лечение на:

- вид рак на храносмилателния тракт, наречен гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ), когато не може да бъде лекуван с хирургическа намеса (неоперабилен) или се е разпространил в други части на тялото (метастатичен) и който има специфична мутация (D842V) в гена на алфа рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGFRA) за протеин киназа.
- агресивна системна мастоцитоза (ASM), системна мастоцитоза със свързана хематологична неоплазма (SM-AHN) или мастоцитна левкемия (MCL), след поне една системна терапия. Това са нарушения, при които в организма се образуват прекалено много мастоцити, вид бели кръвни клетки. Симптоми се появяват, когато прекалено много мастоцити навлязат в различни органи на тялото Ви, например в черния дроб, костния мозък или слезката. Тези мастоцити също така отделят вещества, например хистамин, които може да са причина да имате различни общи симптоми, както и да доведат до увреждане на засегнатите органи.  
ASM, SM-AHN и MCL общо са известни като авансирала системна мастоцитоза (AdvSM).

## Как действа AYVAKYT

AYVAKYT спира активността на група белтъци в организма, наречена кинази. Мастоцитите клетки при пациенти с AdvSM или клетките, които съставляват рака, обикновено имат промени (мутации) в гените, участващи в производството на специфични кинази, свързани с растежа и разпространението на тези клетки.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа AYVAKYT или защо Ви е предписано това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AYVAKYT

### Не приемайте AYVAKYT:

- ако сте алергични към авапритиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете AYVAKYT:

- **ако сте имали съдова аневризма** (издуване и отслабване на стената на кръвоносен съд) или **кървене в мозъка** през последната година
- **ако имате нисък брой тромбоцити**
- **ако приемате лекарство, което разрежда кръвта, за да се предотвратят кръвни съсиреци, като варфарин или фенпрокумон .**

Обърнете специално внимание при употребата на това лекарство:

- Може да развиете симптоми като **тежко главоболие, проблеми със зрението, тежка сънливост или тежка слабост от едната страна на тялото (признаци на кървене в мозъка)**. Ако такива се появят, незабавно се свържете с Вашия лекар и временно спрете лечението. Ако сте пациент с AdvSM Вашият лекар ще провери броя на тромбоцитите Ви, преди да започнете лечението, и ще ги проследява при нужда по време на лечението Ви с авапритиниб.
- Лечението с това лекарство може да доведе до **по-висок риск от кървене**. Авапритиниб може да причини кървене в храносмилателната система, например стомаха, правото черво или червата. При пациенти с ГИСТ авапритиниб може също да причини и кървене в черния дроб, както и кървене на тумора. Информирайте Вашия лекар, ако сте имали или имате някакви проблеми, свързани с кървене. Преди да започнете да приемате авапритиниб, Вашият лекар може да реши да направи кръвни изследвания. Потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите следните симптоми: поява на кръв в изпражненията или изхождане на черни изпражнения, болка в корема, изкашляне/повръщане на кръв.
- Можете също да развиете **загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (признаци на когнитивен ефект)**. Авапритиниб понякога може да промени начина, по който мислите и помните информацията. Свържете се с Вашия лекар, в случай че получите тези симптоми или ако член на семейството, болногледач или някой, който Ви познава, забележи, че започвате да забравяте или да се обърквате.
- По време на лечението с това лекарство, незабавно кажете на Вашия лекар, **ако качите тегло много бързо, получите подуване на лицето или крайниците, имате затруднено дишане или задух**. Това лекарство може да доведе до задържане на вода в организма (силно задържане на течности).
- Авапритиниб може да причини **нарушения на сърдечния ритъм**. Вашият лекар може да Ви направи изследвания за оценка на тези проблеми по време на лечението с авапритиниб. Кажете на Вашия лекар, ако чувствате замаяност, прималяване или имате промяна в сърдечния ритъм, докато приемате това лекарство.
- Може да получите **тежки стомашни и чревни проблеми (диария, гадене и повръщане)**. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако почувствате тези симптоми.

- Може да станете **по-чувствителни към слънцето** докато приемате това лекарство. Важно е да се покриват изложените на слънце участъци от кожата и да се използва слънцезащитен крем с висок слънцезащитен фактор (SPF).

Докато приемате авапритиниб, Вашият лекар ще иска от Вас да си правите редовни кръвни изследвания. Също така теглото Ви ще се проверява редовно .

За повече информация вижте точка 4.

### **Деца и юноши**

АУВАКУТ не е проучван при деца и юноши на възраст под 18 години. Не давайте това лекарство на деца или юноши под 18 години.

### **Други лекарства и АУВАКУТ**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. АУВАКУТ може да повлияе върху начина на действие на други лекарства и някои други лекарства може да повлияят на действието на това лекарство.

### **Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете АУВАКУТ, ако приемате някое от следните лекарства:**

Следните лекарства могат да увеличат ефектите на авапритиниб и да увеличат неговите нежелани реакции:

- Боцепревир – използван за лечение на хепатит С
- Кобицистат, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир – използвани за лечение на ХИВ инфекции/СПИН
- Кларитромицин, еритромицин, телитромицин – използвани за лечение на бактериални инфекции
- Итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол – използвани за лечение на сериозни гъбични инфекции
- Кониваптан – използван за лечение на ниски нива на натрий в кръвта (хипонатриемия)

Следните лекарства могат да намалят ефектите на авапритиниб:

- Рифампицин – използван за лечение на туберкулоза (ТБ) и някои други бактериални инфекции
- Карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, примидон, фенобарбитал – използвани за лечение на епилепсия
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билково лекарство, използвано при депресия.
- Бозентан – използван за лечение на високо кръвно налягане
- Ефавиренц и етравирин – използвани за лечение на ХИВ инфекции/СПИН
- Модафинил – използван за лечение на нарушения на съня
- Дабрафениб – използван за лечение на някои видове рак
- Нафцилин – използван за лечение на някои бактериални инфекции
- Дексаметазон – използван за намаляване на възпалението

Това лекарство може да повлияе на оптималното действие на следните лекарства или да увеличи техните нежелани реакции:

- Алфентанил – използван за контрол на болката по време на операции и медицински процедури
- Атазанавир – използван за лечение на ХИВ инфекция/СПИН
- Мидазолам – използван за анестезия, седация или за намаляване на тревожността
- Симвастатин – използван за лечение на висок холестерол
- Сиролимус, такролимус – използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате каквото и да е лекарство.

### **АУВАКУТ с храни и напитки**

Не трябва да пиете сок от грейпфрут или да ядете грейпфрут по време на лечението с АУВАКУТ.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

#### Бременност

Това лекарство не се препоръчва за употреба по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Избягвайте забременяване, докато сте на лечение с това лекарство, тъй като то може да увреди Вашето неродено бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на АУВАКУТ по време на бременност.

Вашият лекар може да провери дали сте бременна, преди да започнете лечение с това лекарство.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 6 седмици след приключване на лечението. Мъжете, чиито партньорки могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 2 седмици след завършване на лечението. Говорете с Вашия лекар за ефективни методи за контрацепция, които може да са подходящи за Вас.

#### Кърмене

Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Не е известно дали АУВАКУТ преминава в кърмата. Не трябва да кърмите по време на лечението с това лекарство и в продължение на поне 2 седмици след последната доза. Говорете с Вашия лекар за най-добрия начин да храните бебето си през това време.

#### Фертилитет

АУВАКУТ може да причини проблеми с фертилитета при мъжете и жените. Говорете с Вашия лекар, ако това Ви притеснява.

### **Шофиране и работа с машини**

АУВАКУТ може да причини симптоми, които засягат способността Ви да се концентрирате и да реагирате (вж. точка 4). Поради това АУВАКУТ може да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. Бъдете особено внимателни при шофиране или работа с машини, ако получите тези нежелани реакции.

### **АУВАКУТ съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате АУВАКУТ**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Каква дозировка на АУВАКУТ да използвате**

Препоръчителната доза АУВАКУТ ще зависи от Вашето заболяване – вижте по-долу.

АУВАКУТ е наличен под формата на таблетки с различно количество на активното вещество - 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg и 300 mg. Вашият лекар ще Ви консултира относно дозировката и броя таблетки, които трябва да приемате:

### **Лечение на ГИСТ**

Препоръчителната доза е 300 mg през устата веднъж дневно.

#### **Лечение на AdvSM**

Препоръчителната доза е 200 mg през устата веднъж дневно.

Ако имате чернодробни проблеми, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза AYVAKYT.

Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да промени дозата Ви, временно да спре или окончателно да спре лечението. Не променяйте Вашата доза и не спирайте приема на AYVAKYT, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Гълтайте таблетката(ите) AYVAKYT цяла (цели) с чаша вода, на празен стомах. Не яжте поне 2 часа преди и поне 1 час след приема на AYVAKYT.

Ако повърнете след приема на доза AYVAKYT, не приемайте допълнителна доза. Вземете следващата си доза в планираното за Вас време.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза AYVAKYT**

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, говорете с Вашия лекар веднага. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

#### **Ако сте пропуснали да приемете AYVAKYT**

Ако сте пропуснали доза AYVAKYT, приемете я веднага щом си спомните, освен ако следващата Ви планирана доза е в рамките на 8 часа. Вземете следващата доза в обичайното за Вас време.

Не вземайте двойна доза в рамките на 8 часа, за да компенсирате пропуснатата доза.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Най-сериозните нежелани реакции**

**Някои нежелани реакции може да са сериозни. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите някое от следните (вж. също точка 2.):**

- тежко главоболие, проблеми със зрението, тежка сънливост, тежка слабост от едната страна на тялото (признаци на кръвене в мозъка)
- загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (признаци на когнитивен ефект)

#### **Други нежелани реакции при пациенти с ГИСТ може да включват**

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намален апетит
- загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (когнитивни ефекти)
- световъртеж
- променен вкус
- повишено сълзоотделяне
- коремна болка
- гадене, повдигане и повръщане
- диария
- сухота, засягаща очите, устните, устата и кожата
- киселини
- промяна в цвета на косата
- обрив
- подуване (напр. на стъпалата, глезените, лицето, очите, става)

- умора
- кръвни изследвания, показващи понижени броя на червените кръвни клетки (анемия) и белите кръвни клетки
- кръвни изследвания, показващи повишено натоварване на черния дроб и високи нива на билирубин, вещество, произвеждано от черния дроб

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- зачервено око или болка в окото, замъглено зрение
- обезводняване
- ниско ниво на албумин в кръвта
- депресия
- тревожност
- безсъние (инсомния)
- кръвене в мозъка
- намалена сетивност, изтръпване, мравучкане или повишена чувствителност към болка в ръцете и краката
- чувство на слабост или необичайна сънливост
- говорно нарушение или дрезгав глас
- двигателни нарушения
- главоболие
- треперене
- кръвене в окото
- повишена чувствителност към светлина
- повишено кръвно налягане
- задух
- запушен нос
- кашлица, включително кашлица с отделяне на слуз
- стомашно-чревна кръвене
- натрупване на течност в корема
- запек, отделяне на газове
- затруднено преглъщане
- болезненост на устата, устните или езика, млечница
- увеличаване на слюноотделянето
- зачервяване или сърбеж по кожата
- обезцветяване на кожата
- косопад
- болка
- мускулни спазми
- кръв в урината
- треска или чувство на общ дискомфорт
- промени в електрическата активност на сърцето
- наддаване или загуба на тегло
- кръвни изследвания, показващи нисък брой тромбоцити, често свързвано с лесно получаване на синини или кръвене
- кръвни изследвания, показващи променени количества минерали в кръвта
- кръвни изследвания, показващи понижена бъбречна функция
- кръвни изследвания, показващи повишено разграждане на мускулите

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 човека):

- кръвене в тумора
- натрупване на течност около сърцето
- кръвене в черния дроб

**Други нежелани реакции при пациенти с AdvSM може да включват**

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- променен вкус

- загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (когнитивни ефекти)
- диария
- гадене, повдигане и повръщане
- промяна в цвета на косата
- подуване (напр. на стъпалата, глезените, лицето, очите, става)
- умора
- кръвни изследвания, показващи нисък брой тромбоцити, често свързвано с лесно получаване на синини или кръвене
- кръвни изследвания, показващи понижено на броя на червените кръвни клетки (анемия) и белите кръвни клетки

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие
- световъртеж
- намалена сетивност, изтръпване, мравучкане или повишена чувствителност към болка в ръцете и краката
- кръвене в мозъка
- повишено слъзоотделяне
- кръвене от носа
- задух
- киселини
- натрупване на течност в корема
- сухота, засягаща очите, устните, устата и кожата
- запек, отделяне на газове
- коремна болка
- стомашно-чревно кръвене
- обрив
- косопад
- болка
- наддаване на тегло
- промени в електрическата активност на сърцето
- синини
- кръвни изследвания, показващи повишено натоварване на черния дроб и високи нива билирубин, вещество, произвеждано от черния дроб

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- натрупване на течност около сърцето
- зачервяване или сърбеж по кожата
- кръвни изследвания, показващи понижена бъбречна функция

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате AYVAKYT**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че бутилката е повредена или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа АУВАКУТ**

- Активно вещество: авапритиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg авапритиниб.
- Други съставки:
  - Ядрото на таблетката съдържа: микрокристална целулоза, коповидон, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат (вижте точка 2 „АУВАКУТ съдържа натрий“).
  - Обвивката на таблетката съдържа: талк, макрогол 3350, поли(винилов алкохол) и титанов диоксид (E171).
  - Печатното мастило съдържа: шеллак гланц 45% (20% естерифициран) в етанол, брилянтно синьо FCF (E133), титанов диоксид (E171), черен железен оксид (E172) и пропиленгликол.

### **Как изглежда АУВАКУТ и какво съдържа опаковката**

АУВАКУТ 100 mg филмирани таблетки са кръгли, бели таблетки с диаметър 9 mm, с отпечатани със синьо мастило „BLU“ от едната страна и „100“ от другата.

АУВАКУТ се предлага в бутилка, съдържаща 30 филмирани таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка.

Дръжте цилиндричното контейнерче със сушител в бутилката.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Нидерландия

За информация относно това лекарство, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

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

**Ελλάδα, Κύπρος**

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

#### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Листовка: информация за пациента

### AYVAKYT 200 mg филмирани таблетки авапритиниб (avapritinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява AYVAKYT и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AYVAKYT
3. Как да приемате AYVAKYT
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате AYVAKYT
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява AYVAKYT и за какво се използва

##### Какво представлява AYVAKYT

AYVAKYT е лекарство, съдържащо активното вещество авапритиниб.

##### За какво се използва AYVAKYT

AYVAKYT се използва при възрастни за лечение на:

- вид рак на храносмилателния тракт, наречен гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ), когато не може да бъде лекуван с хирургическа намеса (неоперабилен) или се е разпространил в други части на тялото (метастатичен) и който има специфична мутация (D842V) в гена на алфа рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGFRA) за протеин киназа.
- агресивна системна мастоцитоза (ASM), системна мастоцитоза със свързана хематологична неоплазма (SM-AHN) или мастоцитна левкемия (MCL), след поне една системна терапия. Това са нарушения, при които в организма се образуват прекалено много мастоцити, вид бели кръвни клетки. Симптоми се появяват, когато прекалено много мастоцити навлязат в различни органи на тялото Ви, например в черния дроб, костния мозък или слезката. Тези мастоцити също така отделят вещества, например хистамин, които може да са причина да имате различни общи симптоми, както и да доведат до увреждане на засегнатите органи.  
ASM, SM-AHN и MCL общо са известни като авансирала системна мастоцитоза (AdvSM).

## Как действа AYVAKYT

AYVAKYT спира активността на група белтъци в организма, наречена кинази. Мастоцитите клетки при пациенти с AdvSM или клетките, които съставляват рака, обикновено имат промени (мутации) в гените, участващи в производството на специфични кинази, свързани с растежа и разпространението на тези клетки. Това лекарство е предназначено за лечение на ГИСТ, при който има специфична мутация (D842V) в гена, отговорен за производството на киназа, наречен алфа рецептор на тромбоцитния растежен фактор (PDGFRA).

Ако имате някакви въпроси относно това как действа AYVAKYT или защо Ви е предписано това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AYVAKYT

### Не приемайте AYVAKYT:

- ако сте алергични към авапритиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете AYVAKYT:

- **ако сте имали съдова аневризма** (издуване и отслабване на стената на кръвоносен съд) или **кървене в мозъка** през последната година
- **ако имате нисък брой тромбоцити**
- **ако приемате лекарство, което разрежда кръвта, за да се предотвратят кръвни съсиреци, като варфарин или фенпрокумон .**

Обърнете специално внимание при употребата на това лекарство:

- Може да развиете симптоми като **тежко главоболие, проблеми със зрението, тежка сънливост или тежка слабост от едната страна на тялото (признаци на кървене в мозъка)**. Ако такива се появят, незабавно се свържете с Вашия лекар и временно спрете лечението. Ако сте пациент с AdvSM Вашият лекар ще провери броя на тромбоцитите Ви, преди да започнете лечението, и ще ги проследява при нужда по време на лечението Ви с авапритиниб.
- Лечението с това лекарство може да доведе до **по-висок риск от кървене**. Авапритиниб може да причини кървене в храносмилателната система, например стомаха, правото черво или червата. При пациенти с ГИСТ авапритиниб може да причини и кървене в черния дроб, както и кървене на тумора. Информирайте Вашия лекар, ако сте имали или имате някакви проблеми, свързани с кървене. Преди да започнете да приемате авапритиниб, Вашият лекар може да реши да направи кръвни изследвания. Потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите следните симптоми: поява на кръв в изпражненията или изхождане на черни изпражнения, болка в корема, изкашляне/повръщане на кръв.
- Можете също да развиете **загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (признаци на когнитивен ефект)**. Авапритиниб понякога може да промени начина, по който мислите и помните информацията. Свържете се с Вашия лекар, в случай че получите тези симптоми или ако член на семейството, болногледач или някой, който Ви познава, забележи, че започвате да забравяте или да се обърквате.
- По време на лечението с това лекарство, незабавно кажете на Вашия лекар, **ако качите тегло много бързо, получите подуване на лицето или крайниците, имате затруднено дишане или задух**. Това лекарство може да доведе до задържане на вода в организма (силно задържане на течности).
- Авапритиниб може да причини **нарушения на сърдечния ритъм**. Вашият лекар може да Ви направи изследвания за оценка на тези проблеми по време на лечението с авапритиниб. Кажете на Вашия лекар, ако чувствате замаяност, примаяване или имате промяна в сърдечния ритъм, докато приемате това лекарство.

- Може да получите **тежки стомашни и чревни проблеми (диария, гадене и повръщане)**. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако почувствате тези симптоми.
- Може да станете **по-чувствителни към слънцето** докато приемате това лекарство. Важно е да се покриват изложените на слънце участъци от кожата и да се използва слънцезащитен крем с висок слънцезащитен фактор (SPF).

Докато приемате авапритиниб, Вашият лекар ще иска от Вас да си правите редовни кръвни изследвания. Също така теглото Ви ще се проверява редовно.

За повече информация, вижте точка 4.

### Деца и юноши

АУВАКУТ не е проучван при деца и юноши на възраст под 18 години. Не давайте това лекарство на деца или юноши под 18 години.

### Други лекарства и АУВАКУТ

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. АУВАКУТ може да повлияе върху начина на действие на други лекарства и някои други лекарства може да повлияят на действието на това лекарство.

### Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете АУВАКУТ, ако приемате някое от следните лекарства:

Следните лекарства могат да увеличат ефектите на авапритиниб и да увеличат неговите нежелани реакции:

- Боцепревир – използван за лечение на хепатит С
- Кобицистат, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир – използвани за лечение на ХИВ инфекции/СПИН
- Кларитромицин, еритромицин, телитромицин – използвани за лечение на бактериални инфекции
- Итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол – използвани за лечение на сериозни гъбични инфекции
- Кониваптан – използван за лечение на ниски нива на натрий в кръвта (хипонатриемия)

Следните лекарства могат да намалят ефектите на авапритиниб:

- Рифампицин – използван за лечение на туберкулоза (ТБ) и някои други бактериални инфекции
- Карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, примидон, фенобарбитал – използвани за лечение на епилепсия
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билково лекарство, използвано при депресия.
- Бозентан – използван за лечение на високо кръвно налягане
- Ефавиренц и етравирин – използвани за лечение на ХИВ инфекции/СПИН
- Модафинил – използван за лечение на нарушения на съня
- Дабрафениб – използван за лечение на някои видове рак
- Нафцилин – използван за лечение на някои бактериални инфекции
- Дексаметазон – използван за намаляване на възпалението

Това лекарство може да повлияе на оптималното действие на следните лекарства или да увеличи техните нежелани реакции:

- Алфентанил – използван за контрол на болката по време на операции и медицински процедури
- Атазанавир – използван за лечение на ХИВ инфекция/СПИН
- Мидазолам – използван за анестезия, седация или за намаляване на тревожността
- Симвастатин – използван за лечение на висок холестерол
- Сиролимус, такролимус – използвани за предотвратяване на отхвърляне на трансплантиран орган

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате каквото и да е лекарство.

#### **АУВАКУТ с храни и напитки**

Не трябва да пиете сок от грейпфрут или да ядете грейпфрут по време на лечението с АУВАКУТ.

#### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

##### Бременност

Това лекарство не се препоръчва за употреба по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Избягвайте забременяване, докато сте на лечение с това лекарство, тъй като то може да увреди Вашето неродено бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на АУВАКУТ по време на бременност.

Вашият лекар може да провери дали сте бременна, преди да започнете лечение с това лекарство.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 6 седмици след приключване на лечението. Мъжете, чиито партньорки могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 2 седмици след завършване на лечението. Говорете с Вашия лекар за ефективни методи за контрацепция, които може да са подходящи за Вас.

##### Кърмене

Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Не е известно дали АУВАКУТ преминава в кърмата. Не трябва да кърмите по време на лечението с това лекарство и в продължение на поне 2 седмици след последната доза. Говорете с Вашия лекар за най-добрия начин да храните бебето си през това време.

##### Фертилитет

АУВАКУТ може да причини проблеми с фертилитета при мъжете и жените. Говорете с Вашия лекар, ако това Ви притеснява.

#### **Шофиране и работа с машини**

АУВАКУТ може да причини симптоми, които засягат способността Ви да се концентрирате и да реагирате (вж. точка 4). Поради това АУВАКУТ може да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. Бъдете особено внимателни при шофиране или работа с машини, ако получите тези нежелани реакции.

#### **АУВАКУТ съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **3. Как да приемате АУВАКУТ**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **Каква дозировка на АУВАКУТ да използвате**

Препоръчителната доза АУВАКУТ ще зависи от Вашето заболяване – вижте по-долу.

АУВАКУТ е наличен под формата на таблетки с различно количество на активното вещество - 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg и 300 mg. Вашият лекар ще Ви консултира относно дозировката и броя таблетки, които трябва да приемате:

### **Лечение при ГИСТ**

Препоръчителната доза е 300 mg през устата веднъж дневно.

### **Лечение при AdvSM**

Препоръчителната доза е 200 mg през устата веднъж дневно.

Ако имате чернодробни проблеми, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза АУВАКУТ.

Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да промени дозата Ви, временно да спре или окончателно да спре лечението. Не променяйте Вашата доза или не спирайте приема на АУВАКУТ, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Гълтайте таблетката(ите) АУВАКУТ цяла (цели) с чаша вода, на празен стомах. Не яжте поне 2 часа преди и поне 1 час след приема на АУВАКУТ.

Ако повърнете след приема на доза АУВАКУТ, не приемайте допълнителна доза. Вземете следващата си доза в планираното за Вас време.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза АУВАКУТ**

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, говорете с Вашия лекар веднага. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

### **Ако сте пропуснали да приемете АУВАКУТ**

Ако сте пропуснали доза АУВАКУТ, приемете я веднага щом си спомните, освен ако следващата Ви планирана доза не е в рамките на 8 часа. Вземете следващата доза в обичайното за Вас време.

Не вземайте двойна доза в рамките на 8 часа, за да компенсирате пропуснатата доза.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Най-сериозните нежелани реакции**

**Някои нежелани реакции може да са сериозни. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите някое от следните (вж. също точка 2.):**

- тежко главоболие, проблеми със зрението, тежка сънливост, тежка слабост от едната страна на тялото (признаци на кървене в мозъка)
- загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (признаци на когнитивен ефект)

### **Други нежелани реакции при пациенти с ГИСТ може да включват**

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намален апетит
- загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (когнитивни ефекти)
- световъртеж
- променен вкус
- повишено слъзоотделяне
- коремна болка
- гадене, повдигане и повръщане
- диария
- сухота, засягаща очите, устните, устата и кожата
- киселини
- промяна в цвета на косата

- обрив
- подуване (напр. стъпалата, глезените, лицето, очите, става)
- умора
- кръвни изследвания, показващи понижено ниво на червените кръвни клетки (анемия) и белите кръвни клетки
- кръвни изследвания, показващи повишено натоварване на черния дроб и високи нива на билирубин, вещество, произвеждано от черния дроб

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- зачервено око или болка в окото, замъглено зрение
- обезводняване
- ниско ниво на албумин в кръвта
- депресия
- тревожност
- безсъние (инсомния)
- кръвене в мозъка
- намалена сетивност, изтръпване, мравучкане или повишена чувствителност към болка в ръцете и краката
- чувство на слабост или необичайна сънливост
- говорно нарушение или дрезгав глас
- двигателни нарушения
- главоболие
- треперене
- кръвоизлив в окото
- повишена чувствителност към светлина
- повишено кръвно налягане
- задух
- запушен нос
- кашлица, включително кашлица с отделяне на слуз
- стомашно-чревно кръвене
- натрупване на течност в корема
- запек, отделяне на газове
- затруднено преглъщане
- болезненост в устата, устните или езика, млечница
- увеличаване на слюноотделянето
- зачервяване или сърбеж по кожата
- обезцветяване на кожата
- косопад
- болка
- мускулни спазми
- кръв в урината
- треска или чувство на общ дискомфорт
- промени в електрическата активност на сърцето
- наддаване или загуба на тегло
- кръвни изследвания, показващи нисък брой тромбоцити, често свързвано с лесно получаване на синини или кръвене
- кръвни изследвания, показващи променени количества минерали в кръвта
- кръвни изследвания, показващи понижена бъбречна функция
- кръвни изследвания, показващи повишено разграждане на мускулите

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 човека):

- кръвене в тумора
- натрупване на течност около сърцето
- кръвене в черния дроб

### **Други нежелани реакции при пациенти с AdvSM може да включват**

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- променен вкус
- загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (когнитивни ефекти)
- диария
- гадене, повдигане и повръщане
- промяна в цвета на косата
- подуване (напр. на стъпалата, глезените, лицето, очите, става)
- умора
- кръвни изследвания, показващи нисък брой тромбоцити, често свързвано с лесно получаване на синини или кървене
- кръвни изследвания, показващи понижено на броя на червените кръвни клетки (анемия) и белите кръвни клетки

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие
- световъртеж
- намалена сетивност, изтръпване, мравучкане или повишена чувствителност към болка в ръцете и краката
- кървене в мозъка
- повишено слъзоотделяне
- кървене от носа
- задух
- киселини
- натрупване на течност в корема
- сухота, засягаща очите, устните, устата и кожата
- запек, отделяне на газове
- коремна болка
- стомашно-чревно кървене
- обрив
- косопад
- болка
- наддаване на тегло
- промени в електрическата активност на сърцето
- синини
- кръвни изследвания, показващи повишено натоварване на черния дроб и високи нива билирубин, вещество, произвеждано от черния дроб

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- течност около сърцето
- зачервяване или сърбеж по кожата
- кръвни изследвания, показващи понижена бъбречна функция

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате AYVAKYT**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Сроктът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че бутилката е повредена или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа AYVAKYT**

- Активно вещество: авапритиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg авапритиниб.
- Други съставки:
  - Ядрото на таблетката съдържа: микрокристална целулоза, коповидон, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат (вижте точка 2 „AYVAKYT съдържа натрий“).
  - Обвивката на таблетката съдържа: талк, макрогол 3350, поли(винилов алкохол) и титанов диоксид (E171).
  - Печатното мастило съдържа: шеллак гланц 45% (20% естерифициран) в етанол, брилянтно синьо FCF (E133), титанов диоксид (E171), черен железен оксид (E172) и пропиленгликол.

### **Как изглежда AYVAKYT и какво съдържа опаковката**

AYVAKYT 200 mg филмирани таблетки са овални, бели таблетки с дължина 16 mm и ширина 8 mm, с отпечатани със синьо мастило „BLU“ от едната страна и „200“ от другата.

AYVAKYT се предлага в бутилка, съдържаща 30 филмирани таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка.

Дръжте цилиндричното контейнерче със сушител в бутилката.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Нидерландия

За информация относно това лекарство, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)**

**Ελλάδα, Κύπρος**

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

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

#### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

#### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Листовка: информация за пациента

### AYVAKYT 300 mg филмирани таблетки авапритиниб (avapritinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява AYVAKYT и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AYVAKYT
3. Как да приемате AYVAKYT
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате AYVAKYT
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява AYVAKYT и за какво се използва

##### Какво представлява AYVAKYT

AYVAKYT е лекарство, съдържащо активното вещество авапритиниб.

##### За какво се използва AYVAKYT

AYVAKYT се използва при възрастни за лечение на вид рак на храносмилателния тракт, наречен гастро-интестинален стромален тумор (ГИСТ), когато не може да бъде лекуван с хирургическа намеса (неоперабилен) или се е разпространил в други части на тялото (метастатичен) и който има специфична мутация (D842V) в гена на алфа рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGFRA) за протеин киназа.

##### Как действа AYVAKYT

AYVAKYT спира активността на група белтъци в организма, наречена кинази. Клетките, които съставляват рака, обикновено имат промени (мутации) в гените, участващи в производството на специфични кинази, свързани с растежа и разпространението на тези клетки.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа AYVAKYT или защо Ви е предписано това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AYVAKYT

##### Не приемайте AYVAKYT:

- ако сте алергични към авапритиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете АУВАКУТ:

- **ако сте имали съдова аневризма** (издуване и отслабване на стената на кръвоносен съд) или **кървене в мозъка** през последната година
- **ако приемате лекарство, което разрежда кръвта, за да се предотвратят кръвни съсиреци, като варфарин или фенпрокумон .**

Обърнете специално внимание при употребата на това лекарство:

- Може да развиете симптоми като **тежко главоболие, проблеми със зрението, тежка сънливост или тежка слабост от едната страна на тялото (признаци на кървене в мозъка)**. Ако такива се появят, незабавно се свържете с Вашия лекар и временно спрете лечението.
- Лечението с това лекарство може да доведе до **по-висок риск от кървене**. Авапритиниб може да причини кървене в храносмилателната система, например стомаха, правото черво или червата. При пациенти с ГИСТ авапритиниб може да причини и кървене в черния дроб, както и кървене на тумора. Информирайте Вашия лекар, ако сте имали или имате някакви проблеми, свързани с кървене. Преди да започнете да приемате авапритиниб, Вашият лекар може да реши да направи кръвни изследвания. Потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите следните симптоми: поява на кръв в изпражненията или изхождане на черни изпражнения, болка в корема, изкашляне/повръщане на кръв.
- Можете също да развиете **загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (признаци на когнитивен ефект)**. Авапритиниб понякога може да промени начина, по който мислите и помните информацията. Свържете се с Вашия лекар, в случай че получите тези симптоми или ако член на семейството, болногледач или някой, който Ви познава, забележи, че започвате да забравяте или да се обърквате.
- По време на лечението с това лекарство, незабавно кажете на Вашия лекар, **ако качите тегло много бързо, получите подуване на лицето или крайниците, имате затруднено дишане или задух**. Това лекарство може да доведе до задържане на вода в организма (силно задържане на течности).
- Авапритиниб може да причини **нарушения на сърдечния ритъм**. Вашият лекар може да Ви направи изследвания за оценка на тези проблеми по време на лечението с авапритиниб. Кажете на Вашия лекар, ако чувствате замаяност, прималяване или имате промяна в сърдечния ритъм, докато приемате това лекарство.
- Може да получите **тежки стомашни и чревни проблеми (диария, гадене и повръщане)**. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако почувствате тези симптоми.
- Може да станете **по-чувствителни към слънцето** докато приемате това лекарство. Важно е да се покриват изложените на слънце участъци от кожата и да се използва слънцезащитен крем с висок слънцезащитен фактор (SPF).

Докато приемате авапритиниб, Вашият лекар ще иска от Вас да си правите редовни кръвни изследвания. Също така теглото Ви ще се проверява редовно.

За повече информация, вижте точка 4.

## Деца и юноши

АУВАКУТ не е проучван при деца и юноши на възраст под 18 години. Не давайте това лекарство на деца или юноши под 18 години.

## Други лекарства и АУВАКУТ

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. АУВАКУТ може да повлияе върху начина на действие на други лекарства и някои други лекарства може да повлияят на действието на това лекарство.

**Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете АУВАКУТ, ако приемате някое от следните лекарства:**

Следните лекарства могат да увеличат ефектите на авапритиниб и да увеличат неговите нежелани реакции:

- Боцепревир – използван за лечение на хепатит С
- Кобицистат, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир – използвани за лечение на ХИВ инфекции/СПИН
- Кларитромицин, еритромицин, телитромицин – използвани за лечение на бактериални инфекции
- Итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол – използвани за лечение на сериозни гъбични инфекции
- Кониваптан – използван за лечение на ниски нива на натрий в кръвта (хипонатриемия)

Следните лекарства могат да намалят ефектите на авапритиниб:

- Рифампицин – използван за лечение на туберкулоза (ТБ) и някои други бактериални инфекции
- Карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, примидон, фенобарбитал – използвани за лечение на епилепсия
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билково лекарство, използвано при депресия.
- Бозентан – използван за лечение на високо кръвно налягане
- Ефавиренц и етравирин – използвани за лечение на ХИВ инфекции/СПИН
- Модафинил – използван за лечение на нарушения на съня
- Дабрафениб – използван за лечение на някои видове рак
- Нафцилин – използван за лечение на някои бактериални инфекции
- Дексаметазон – използван за намаляване на възпалението

Това лекарство може да повлияе на оптималното действие на следните лекарства или да увеличи техните нежелани реакции:

- Алфентанил – използван за контрол на болката по време на операции и медицински процедури
- Атазанавир – използван за лечение на ХИВ инфекция/СПИН
- Мидазолам – използван за анестезия, седация или за намаляване на тревожността
- Симвастатин – използван за лечение на висок холестерол
- Сиरोлимус, такролимус – използвани за предотвратяване на отхвърляне на трансплантиран орган

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате каквото и да е лекарство.

### **АУВАКУТ с храни и напитки**

Не трябва да пиете сок от грейпфрут или да ядете грейпфрут по време на лечението с АУВАКУТ.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

#### **Бременност**

Това лекарство не се препоръчва за употреба по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Избягвайте забременяване, докато сте на лечение с това лекарство, тъй като то може да увреди Вашето неродено бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на АУВАКУТ по време на бременност.

Вашият лекар може да провери дали сте бременна, преди да започнете лечение с това лекарство.

Жените с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 6 седмици след приключване на лечението. Мъжете, чиито партньорки могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 2 седмици след завършване на лечението. Говорете с Вашия лекар за ефективни методи за контрацепция, които може да са подходящи за Вас.

#### **Кърмене**

Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Не е известно дали АУВАКУТ преминава в кърмата. Не трябва да кърмите по време на лечението с това лекарство и в продължение на поне 2 седмици след последната доза. Говорете с Вашия лекар за най-добрия начин да храните бебето си през това време.

#### **Фертилитет**

АУВАКУТ може да причини проблеми с фертилитета при мъжете и жените. Говорете с Вашия лекар, ако това Ви притеснява.

#### **Шофиране и работа с машини**

АУВАКУТ може да причини симптоми, които засягат способността Ви да се концентрирате и да реагирате (вж. точка 4). Поради това АУВАКУТ може да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. Бъдете особено внимателни при шофиране или работа с машини, ако получите тези нежелани реакции.

#### **АУВАКУТ съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **3. Как да приемате АУВАКУТ**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **Каква дозировка на АУВАКУТ да използвате**

Препоръчителната доза АУВАКУТ ще зависи от Вашето заболяване – вижте по-долу.

АУВАКУТ е наличен под формата на таблетки с различно количество на активното вещество - 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg и 300 mg. Вашият лекар ще Ви консултира относно дозировката и броя таблетки, които трябва да приемате:

#### **Лечение при ГИСТ**

Препоръчителната доза е 300 mg през устата веднъж дневно.

Ако имате чернодробни проблеми, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза АУВАКУТ.

Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да промени дозата Ви, временно да спре или окончателно да спре лечението. Не променяйте Вашата доза или не спирайте приема на АУВАКУТ, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Гълтайте таблетката(ите) АУВАКУТ цяла (цели) с чаша вода, на празен стомах. Не яжте поне 2 часа преди и поне 1 час след приема на АУВАКУТ.

Ако повърнете след приема на доза АУВАКУТ, не приемайте допълнителна доза. Вземете следващата си доза в планираното за Вас време.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза АУВАКУТ**

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, говорете с Вашия лекар веднага. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

### **Ако сте пропуснали да приемете AYVAKYT**

Ако сте пропуснали доза AYVAKYT, приемете я веднага щом си спомните, освен ако следващата Ви планирана доза не е в рамките на 8 часа. Вземете следващата доза в обичайното за Вас време.

Не вземайте двойна доза в рамките на 8 часа, за да компенсирате пропуснатата доза.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Най-сериозните нежелани реакции**

**Някои нежелани реакции може да са сериозни. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите някое от следните (вж. също точка 2.):**

- тежко главоболие, проблеми със зрението, тежка сънливост, тежка слабост от едната страна на тялото (признаци на кървене в мозъка
- загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (признаци на когнитивен ефект)

### **Други нежелани реакции може да включват**

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намален апетит
- загуба на паметта, промени в паметта или обърканост (когнитивни ефекти)
- световъртеж
- променен вкус
- повишено сълоотделяне
- коремна болка
- гадене, повдигане и повръщане
- диария
- сухота, засягаща очите, устните, устата и кожата
- киселини
- промяна в цвета на косата
- обрив
- подуване (напр. стъпалата, глезените, лицето, очите, става)
- умора
- кръвни изследвания, показващи понижаване на броя на червените кръвни клетки (анемия) и белите кръвни клетки
- кръвни изследвания, показващи повишен натоваарване на черния дроб и високи нива на билирубин, вещество, произвеждано от черния дроб

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- зачервено око или болка в окото, замъглено зрение
- дехидратация
- ниско ниво на албумин в кръвта
- депресия
- тревожност
- безсъние (инсомния)
- кървене в мозъка
- намалена сетивност, изтръпване, мравучкане или повишена чувствителност към болка в ръцете и краката
- чувство на слабост или необичайна сънливост
- говорно нарушение или дрезгав глас
- двигателни нарушения
- главоболие
- треперене

- кръвоизлив в окото
- повишена чувствителност към светлина
- повишено кръвно налягане
- задух
- запушен нос
- кашлица, включително кашлица, отделяща слуз
- стомашно-чревно кървене
- натрупване на течност в корема
- запек, отделяне на газове
- затруднено преглъщане
- болезненост в устата, устните или езика, млечница
- увеличаване на слюноотделянето
- зачервяване или сърбеж по кожата
- обезцветяване на кожата
- косопад
- болка
- мускулни спазми
- кръв в урината
- треска или чувство на общ дискомфорт
- промени в електрическата активност на сърцето
- наддаване или загуба на тегло
- кръвни изследвания, показващи нисък брой тромбоцити, често свързвано с лесно получаване на синини или кървене
- кръвни изследвания, показващи променени количества минерали в кръвта
- кръвни изследвания, показващи понижена бъбречна функция
- кръвни изследвания, показващи повишено разграждане на мускулите

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 човека):

- кървене в тумора
- натрупване на течност около сърцето
- кървене в черния дроб

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате АУВАКУТ**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че бутилката е повредена или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа AYVAKYT**

- Активно вещество: авапритиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg авапритиниб.
- Други съставки:
  - Ядрото на таблетката съдържа: микрокристална целулоза, коповидон, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат (вижте точка 2 „AYVAKYT съдържа натрий“).
  - Обвивката на таблетката съдържа: талк, макрогол 3350, поли(винилов алкохол) и титанов диоксид (E171).
  - Печатното мастило съдържа: шеллак гланц 45% (20% естерифициран) в етанол, брилянтно синьо FCF (E133), титанов диоксид (E171), черен железен оксид (E172) и пропиленгликол.

### **Как изглежда AYVAKYT и какво съдържа опаковката**

AYVAKYT 300 mg филмирани таблетки са овални, бели таблетки с дължина 18 mm и ширина 9 mm, с отпечатани със синьо мастило „BLU“ от едната страна и „300“ от другата.

AYVAKYT се предлага в бутилка, съдържаща 30 филмирани таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка.

Дръжте цилиндричното контейнерче със сушител в бутилката.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Нидерландия

За информация относно това лекарство, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)**

**Ελλάδα, Κύπρος**  
Swixx Biopharma S.M.S.A.  
Τηλ: +30 214 444 9670

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

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/en>.