

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AYVAKYT 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
AYVAKYT 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
AYVAKYT 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
AYVAKYT 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
AYVAKYT 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

AYVAKYT 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg avapritinib.

AYVAKYT 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg avapritinib.

AYVAKYT 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg avapritinib.

AYVAKYT 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg avapritinib.

AYVAKYT 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg avapritinib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

AYVAKYT 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλό, λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 5 mm με ανάγλυφο κείμενο. Η μία πλευρά έχει την ένδειξη «BLU» και η άλλη πλευρά έχει την ένδειξη «25».

AYVAKYT 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλό, λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 6 mm με ανάγλυφο κείμενο. Η μία πλευρά έχει την ένδειξη «BLU» και η άλλη πλευρά έχει την ένδειξη «50».

#### AYVAKYT 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλό, λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 9 mm, με τυπωμένη με μπλε μελάνι την ένδειξη «BLU» στη μία πλευρά και «100» στην άλλη.

#### AYVAKYT 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Οβάλ, λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μήκους 16 mm και πλάτους 8 mm, με τυπωμένη με μπλε μελάνι την ένδειξη «BLU» στη μία πλευρά και «200» στην άλλη.

#### AYVAKYT 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Οβάλ, λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μήκους 18 mm και πλάτους 9 mm, με τυπωμένη με μπλε μελάνι την ένδειξη «BLU» στη μία πλευρά και «300» στην άλλη.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

#### Μη εξαιρέσιμος ή μεταστατικός γαστρεντερικός στρωματικός όγκος (GIST)

Το AYVAKYT ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη εξαιρέσιμους ή μεταστατικούς γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους (GIST) που φέρουν τη μετάλλαξη του υποδοχέα άλφα του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGFRA) D842V.

#### Προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση (AdvSM)

Το AYVAKYT ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με επιθετική συστηματική μαστοκυττάρωση (ASM), συστηματική μαστοκυττάρωση με συσχετιζόμενο αιματολογικό νεόπλασμα (SM-AHN) ή λευχαιμία εκ μαστοκυττάρων (MCL), μετά από τουλάχιστον μία συστηματική θεραπεία.

#### Ανώδυνη συστηματική μαστοκυττάρωση (ISM)

Το AYVAKYT ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ανώδυνη συστηματική μαστοκυττάρωση (ISM) με μέτριας έως βαριάς μορφής συμπτώματα ανεπαρκώς ρυθμισμένα με τη συμπτωματική θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται το anapritinib (βλ. παράγραφο 4.1).

#### Δοσολογία

##### *Μη εξαιρέσιμος ή μεταστατικός GIST*

Για GIST, η συνιστώμενη εναρκτήρια δόση του anapritinib είναι 300 mg από στόματος άπαξ ημερησίως με άδειο στομάχι (βλ. Τρόπος χορήγησης). Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Η επιλογή ασθενών για τη θεραπεία του μη εξαιρέσιμου ή μεταστατικού GIST που φέρει τη μετάλλαξη PDGFRA D842V θα πρέπει να βασίζεται σε επικυρωμένη μέθοδο δοκιμής.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση του anapritinib με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A. Εάν δεν είναι δυνατόν να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση με μέτριο αναστολέα του CYP3A, η εναρκτήρια δόση του anapritinib πρέπει να μειωθεί από 300 mg σε 100 mg από στόματος άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.5).

### Προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση

Για AdvSM, η συνιστώμενη εναρκτήρια δόση του anapritinib είναι 200 mg από στόματος άπαξ ημερησίως με άδειο στομάχι (βλ. Τρόπος χορήγησης). Αυτή η δόση των 200 mg άπαξ ημερησίως είναι επίσης η μέγιστη συνιστώμενη δόση, την οποία οι ασθενείς με AdvSM δεν πρέπει να υπερβαίνουν. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να εμφανιστεί η εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Η θεραπεία με anapritinib δεν συνιστάται σε ασθενείς με τιμές αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^9/L$  (βλ. Πίνακα 2 και παράγραφο 4.4).

Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση του anapritinib με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A. Εάν δεν είναι δυνατόν να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση με μέτριο αναστολέα του CYP3A, η εναρκτήρια δόση του anapritinib πρέπει να μειωθεί από 200 mg σε 50 mg από στόματος άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.5).

### Ανώδυνη συστηματική μαστοκυττάρωση

Για την ISM, η συνιστώμενη δόση του anapritinib είναι 25 mg από στόματος άπαξ ημερησίως με άδειο στομάχι (βλ. Τρόπος χορήγησης). Αυτή η δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως είναι επίσης η μέγιστη συνιστώμενη δόση την οποία οι ασθενείς με ISM δεν πρέπει να υπερβαίνουν. Η θεραπεία της ISM θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να εμφανιστεί η εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση του anapritinib με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

### Τροποποιήσεις δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεξάρτητα από την ένδειξη, το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με ή χωρίς μείωση της δόσης μπορεί να εξεταστεί για τη διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών με βάση τη βαρύτητα και την κλινική εικόνα.

Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως συνιστάται, με βάση την ασφάλεια και την ανεκτικότητα.

Οι μειώσεις και τροποποιήσεις δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συνιστώνται σε ασθενείς με GIST, AdvSM ή ISM και παρέχονται στους Πίνακες 1 και 2.

**Πίνακας 1. Συνιστώμενες μειώσεις δόσης του AYVAKYT λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών**

| Μείωση δόσης | GIST (εναρκτήρια δόση 300 mg) | AdvSM (εναρκτήρια δόση 200 mg) | ISM (εναρκτήρια δόση 25 mg)*      |
|--------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Πρώτη        | 200 mg άπαξ ημερησίως         | 100 mg άπαξ ημερησίως          | 25 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα |
| Δεύτερη      | 100 mg άπαξ ημερησίως         | 50 mg άπαξ ημερησίως           | -                                 |
| Τρίτη        | -                             | 25 mg άπαξ ημερησίως           | -                                 |

\* Οι ασθενείς με ISM που χρειάζονται μείωση της δόσης κάτω από τα 25 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία.

**Πίνακας 2. Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του AYVAKYT λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών**

| Ανεπιθύμητη ενέργεια                        | Βαρύτητα*      | Τροποποίηση δόσης             |
|---------------------------------------------|----------------|-------------------------------|
| <b>Ασθενείς με GIST, AdvSM ή ISM</b>        |                |                               |
| Ενδοκρανιακή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4) | Όλοι οι βαθμοί | Οριστική διακοπή του AYVAKYT. |

|                                                                                     |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες**</b><br>(βλ. παράγραφο 4.4)               | Βαθμός 1                        | Συνέχιση στην ίδια δόση, μείωση δόσης ή διακοπή έως τη βελτίωση με αποκατάσταση στις αρχικές τιμές ή την αποδρομή. Επανεναρξη στην ίδια δόση ή σε μειωμένη δόση.                                                                                                               |
|                                                                                     | Βαθμός 2 ή Βαθμός 3             | Διακοπή της θεραπείας έως τη βελτίωση με αποκατάσταση στις αρχικές τιμές, σε επίπεδα Βαθμού 1 ή έως την αποδρομή. Επανεναρξη στην ίδια δόση ή σε μειωμένη δόση.                                                                                                                |
|                                                                                     | Βαθμός 4                        | Οριστική διακοπή του ΑΥΒΑΚΥΤ.                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες</b><br>(βλ. επίσης παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8) | Βαθμός 3 ή Βαθμός 4             | Διακοπή της θεραπείας έως την αποκατάσταση σε επίπεδα χαμηλότερα ή ίσα με Βαθμού 2. Επανεναρξη στην ίδια δόση ή σε μειωμένη δόση, αν δικαιολογείται.                                                                                                                           |
| <b>Ασθενείς με AdvSM</b>                                                            |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Θρομβοκυτταροπενία</b><br>(βλ. παράγραφο 4.4)                                    | Λιγότερα από $50 \times 10^9/L$ | Διακοπή της χορήγησης δόσης μέχρι η τιμή αιμοπεταλίων να είναι $\geq 50 \times 10^9/L$ , και μετά επανεναρξη σε μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 1). Αν η τιμή αιμοπεταλίων δεν αποκατασταθεί σε τιμή άνω των $50 \times 10^9/L$ , εξετάστε το ενδεχόμενο αιμοπεταλιακής υποστήριξης. |

\* Η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που βαθμολογούνται από τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI) έκδοση 4.03 και 5.0

\*\* Ανεπιθύμητες ενέργειες με επιπτώσεις στις Δραστηριότητες Καθημερινής Ζωής (ADL) για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2 και άνω

#### Παραλειφθείσες δόσεις

Εάν παραλειφθεί μια δόση του anapritinib, ο ασθενής θα πρέπει να αναπληρώσει την παραλειφθείσα δόση, εκτός εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι εντός 8 ωρών (βλ. Τρόπος χορήγησης). Εάν η δόση δεν έχει ληφθεί τουλάχιστον 8 ώρες πριν από την επόμενη δόση, τότε αυτή η δόση πρέπει να παραλειφθεί και ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει τη θεραπεία με την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Εάν προκύψει έμετος μετά τη λήψη μιας δόσης του anapritinib, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει πρόσθετη δόση, αλλά να συνεχίσει με την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2). Τα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με ISM ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη εντός του ανώτερου φυσιολογικού ορίου [ULN] και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) > ULN ή ολική χολερυθρίνη μεγαλύτερη από 1 έως 1,5 φορές του ULN και AST οποιασδήποτε τιμής) και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 1,5 έως 3,0 φορές του ULN και AST οποιασδήποτε τιμής). Συνιστάται τροποποιημένη εναρκτήρια δόση του anapritinib για ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Γ κατά Child-Pugh). Η εναρκτήρια δόση του anapritinib θα πρέπει να ελαττώνεται από 300 mg σε 200 mg από στόματος άπαξ ημερησίως για ασθενείς με GIST, από 200 mg σε 100 mg από στόματος άπαξ ημερησίως για ασθενείς με AdvSM, και από 25 mg από στόματος άπαξ ημερησίως έως 25 mg από στόματος μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα για ασθενείς με ISM (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CLcr] 30-89 mL/min όπως εκτιμάται κατά Cockcroft-Gault). Το anapritinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 15-29 mL/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (CLcr < 15 mL/min), επομένως δεν είναι δυνατή η σύσταση χρήσης του σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του AYVAKYT σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το AYVAKYT προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με άδειο στομάχι τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή τουλάχιστον 2 ώρες μετά το γεύμα (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς πρέπει να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Αιμορραγίες

Το anapritinib συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση αιμορραγικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και βαριάς μορφής ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως γαστρεντερική αιμορραγία και ενδοκρανιακή αιμορραγία, σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμο ή μεταστατικό GIST και AdvSM. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες γαστρεντερικής αιμορραγίας ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με anapritinib ασθενών με μη εξαιρεσιμο ή μεταστατικό GIST, ενώ εμφανίστηκαν επίσης ηπατική αιμορραγία και αιμορραγία όγκου σε ασθενείς με GIST (βλ. παράγραφο 4.8).

Η τακτική επιτήρηση των αιμορραγικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με GIST ή AdvSM πρέπει να περιλαμβάνει κλινική εξέταση. Πρέπει να παρακολουθούνται οι γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, και οι παράμετροι πήξης σε ασθενείς με GIST ή AdvSM, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παθήσεις που προδιαθέτουν για αιμορραγία και σε εκείνους που λαμβάνουν

θεραπεία με αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη και φαινπροκουμόνη) ή άλλα συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

### Ενδοκρανιακές αιμορραγίες

Ανεπιθύμητες ενέργειες ενδοκρανιακής αιμορραγίας εμφανίστηκαν σε ασθενείς με GIST και AdvSM που έλαβαν anapritinib.

Πριν από την έναρξη του anapritinib σε οποιαδήποτε δόση, ο κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά ως ενδεχόμενο σε ασθενείς με δυνητικό αυξημένο κίνδυνο συμπεριλαμβανομένων αυτών με ιστορικό αγγειακού ανευρύσματος, ενδοκρανιακής αιμορραγίας, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εντός του προηγούμενου έτους, ταυτόχρονης χρήσης αντιπηκτικών ή θρομβοκυτταροπενίας.

Ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά συναφή νευρολογικά σημεία και συμπτώματα (π.χ. κεφαλαλγία βαριάς μορφής, προβλήματα όρασης, υπνηλία ή/και εστιακή αδυναμία) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το anapritinib πρέπει να διακόπτουν τη χορήγηση δόσης του anapritinib και να ενημερώνουν αμέσως τον επαγγελματία υγείας τους. Η απεικόνιση εγκεφάλου με μαγνητική τομογραφία (MRI) ή αξονική τομογραφία (CT) μπορεί να πραγματοποιηθεί κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού, βάσει της βαρύτητας και της κλινικής εικόνας.

Στους ασθενείς με παρατηρηθείσα ενδοκρανιακή αιμορραγία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anapritinib σε οποιαδήποτε ένδειξη, ανεξαρτήτως βαθμού βαρύτητας, το anapritinib πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Μη εξαιρέσιμος ή μεταστατικός GIST*

Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό GIST που έλαβαν anapritinib (βλ. παράγραφο 4.8). Ο ακριβής μηχανισμός είναι άγνωστος.

Δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες για τη χρήση του anapritinib σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις.

### *Προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση*

Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε ασθενείς με AdvSM που λάμβαναν anapritinib (βλ. παράγραφο 4.8). Ο ακριβής μηχανισμός είναι άγνωστος. Η επίπτωση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με τιμές αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^9/L$  και σε ασθενείς με εναρκτήρια δόση  $\geq 300 \text{ mg}$ .

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, πρέπει να γίνει μέτρηση της τιμής αιμοπεταλίων πριν από την έναρξη θεραπείας. Το anapritinib δε συνιστάται σε ασθενείς με τιμές αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^9/L$ . Μετά την έναρξη θεραπείας, η μέτρηση της τιμής αιμοπεταλίων πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 2 εβδομάδες για τις πρώτες 8 εβδομάδες, ανεξαρτήτως της τιμής αιμοπεταλίων στην έναρξη. Μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας, να παρακολουθείτε τις τιμές αιμοπεταλίων κάθε 2 εβδομάδες (ή πιο συχνά, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις), αν οι τιμές είναι μικρότερες από  $75 \times 10^9/L$ , κάθε 4 εβδομάδες, αν οι τιμές είναι μεταξύ  $75$  και  $100 \times 10^9/L$ , και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις, αν οι τιμές είναι μεγαλύτερες από  $100 \times 10^9/L$ .

Διαχειριστείτε τις τιμές αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^9/L$  διακόπτοντας προσωρινά το anapritinib. Η αιμοπεταλιακή υποστήριξη μπορεί να είναι απαραίτητη και πρέπει να ακολουθείται η συνιστώμενη τροποποίηση δόσης του Πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.2). Η θρομβοκυτταροπενία ήταν γενικά αναστρέψιμη με τη μείωση ή τη διακοπή του anapritinib σε κλινικές μελέτες. Η μέγιστη δόση για ασθενείς με AdvSM δεν πρέπει να υπερβαίνει τα  $200 \text{ mg}$  άπαξ ημερησίως.

### Επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες

Επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες, όπως εξασθένηση της μνήμης, γνωστική διαταραχή, κατάσταση σύγχυσης και εγκεφαλοπάθεια, μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν anapritinib (βλ. παράγραφο 4.8). Ο μηχανισμός των επιδράσεων στις γνωστικές λειτουργίες δεν είναι γνωστός.

Συνιστάται η κλινική παρακολούθηση των ασθενών με GIST ή AdvSM για σημεία και συμπτώματα συμβάντων που αφορούν τις γνωστικές λειτουργίες, όπως νέα ή αυξημένη απώλεια μνήμης, σύγχυση ή/και δυσκολία με τη γνωστική λειτουργία. Οι ασθενείς με GIST ή AdvSM πρέπει να ενημερώσουν αμέσως τον επαγγελματία υγείας τους, εάν παρουσιάσουν νέα ή επιδεινούμενα γνωστικά συμπτώματα.

Σε ασθενείς με GIST ή AdvSM με παρατηρηθείσες επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες που σχετίζονται με τη θεραπεία με anapritinib, πρέπει να ακολουθείται η συνιστώμενη τροποποίηση της δόσης του Πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.2). Σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με GIST και AdvSM, οι μειώσεις της δόσης ή οι διακοπές βελτίωσαν τις επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες Βαθμού  $\geq 2$  σε σύγκριση με τη μη λήψη μέτρων.

Σε ασθενείς με ISM, ένα από τα συμπτώματα της νόσου μπορεί να είναι οι επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες. Οι ασθενείς με ISM πρέπει να ενημερώσουν τον επαγγελματία υγείας τους, εάν παρουσιάσουν νέα ή επιδεινούμενα γνωστικά συμπτώματα.

#### Κατακράτηση υγρών

Έχουν αναφερθεί περιστατικά κατακράτησης υγρών, συμπεριλαμβανομένων βαριάς μορφής περιστατικών εντοπισμένου οιδήματος (οίδημα προσώπου, περικογχικό οίδημα, περιφερικό οίδημα ή/και υπεζωκοτική συλλογή) ή γενικευμένου οιδήματος, με κατηγορία συχνότητας τουλάχιστον συχνών, σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμο ή μεταστατικό GIST που λαμβάνουν anapritinib. Άλλα εντοπισμένα οιδήματα (οίδημα λάρυγγα ή/και περικαρδιακή συλλογή) έχουν αναφερθεί όχι συχνά (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς με AdvSM, έχουν παρατηρηθεί εντοπισμένο (οίδημα προσώπου, περικογχικό οίδημα, περιφερικό οίδημα, πνευμονικό οίδημα, περικαρδιακή ή/και υπεζωκοτική συλλογή) ή γενικευμένο οίδημα και ασκίτης με κατηγορία συχνότητας τουλάχιστον συχνών (βλ. παράγραφο 4.8). Άλλα εντοπισμένα οιδήματα (οίδημα λάρυγγα) έχουν αναφερθεί όχι συχνά.

Επομένως, συνιστάται η αξιολόγηση των ασθενών με GIST ή AdvSM για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της τακτικής εκτίμησης του βάρους και των αναπνευστικών συμπτωμάτων. Μια απροσδόκητη, ταχεία αύξηση βάρους ή αναπνευστικά συμπτώματα που υποδεικνύουν κατακράτηση υγρών πρέπει να διερευνηθούν προσεκτικά και να ληφθούν κατάλληλα μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας και θεραπευτικά μέτρα, όπως τα διουρητικά. Για ασθενείς με GIST ή AdvSM που παρουσιάζουν ασκίτη, συνιστάται η αξιολόγηση της αιτιολογίας του ασκίτη.

Σε ασθενείς με ISM, έχουν αναφερθεί εντοπισμένα οιδήματα (περιφερικά, προσώπου) με κατηγορία συχνότητας τουλάχιστον «συχνή» (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Παράταση του διαστήματος QT

Η παράταση του διαστήματος QT παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμο ή μεταστατικό GIST και AdvSM που έλαβαν θεραπεία με anapritinib στο πλαίσιο κλινικών μελετών (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1). Η παράταση του διαστήματος QT μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών, συμπεριλαμβανομένων κοιλιακών ταχυκαρδιών δίκην ριπιδίου (torsades de pointes).

Το anapritinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με GIST ή AdvSM που έχουν γνωστή παράταση του διαστήματος QT ή που διατρέχουν κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT (π.χ. λόγω συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου ή/και ηλεκτρολυτικών διαταραχών). Η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών,

συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT και σχετιζόμενων αρρυθμιών (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν η ταυτόχρονη χρήση μέτρων αναστολέων του CYP3A4 δεν μπορεί να αποφευχθεί, βλ. παράγραφο 4.2 για οδηγίες τροποποίησης δόσης.

Σε ασθενείς με GIST ή AdvSM, οι εκτιμήσεις του διαστήματος QT με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) θα πρέπει να εξετάζονται ως ενδεχόμενο, εάν το anapritinib λαμβάνεται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να παρατείνουν το διάστημα QT.

Σε ασθενείς με ISM, θα πρέπει να εξετάζονται ως ενδεχόμενο οι εκτιμήσεις του διαστήματος QT με ΗΚΓ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες που θα μπορούσαν να παρατείνουν το QT (π.χ. ηλικία, προϋπάρχουσες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, κ.λπ.).

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού

Η διάρροια, η ναυτία και ο έμετος ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμο ή μεταστατικό GIST και AdvSM (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με GIST ή AdvSM που παρουσιάζουν διάρροια, ναυτία και έμετο θα πρέπει να αξιολογούνται για να αποκλειστούν σχετιζόμενες με τη νόσο αιτιολογίες. Η υποστηρικτική φροντίδα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού που απαιτούν θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει φαρμακευτικά προϊόντα με αντιεμετικές, αντιδιαρροϊκές ή αντιόξινες ιδιότητες.

Η κατάσταση ενυδάτωσης των ασθενών με GIST ή AdvSM που παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού πρέπει να παρακολουθείται στενά και να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική.

#### Εργαστηριακές εξετάσεις

Η θεραπεία με anapritinib σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμο ή μεταστατικό GIST και AdvSM συσχετίζεται με αναιμία, ουδετεροπενία ή/και θρομβοκυτταροπενία. Πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος σε τακτική βάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anapritinib σε ασθενείς με GIST ή AdvSM. Βλ. επίσης ενδοκρανιακές αιμορραγίες ανωτέρω σε αυτήν την παράγραφο και στην παράγραφο 4.8.

Η θεραπεία με το anapritinib συσχετίζεται με αυξήσεις στα επίπεδα χολερυθρίνης και τρανσαμινασών του ήπατος, σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμο ή μεταστατικό GIST και AdvSM (βλ. παράγραφο 4.8). Η ηπατική λειτουργία (τρανσαμινάσες και χολερυθρίνη) θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά σε ασθενείς με GIST ή AdvSM που λαμβάνουν anapritinib.

#### Αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται διότι ενδέχεται να αυξήσει τη συγκέντρωση του anapritinib στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Η συγχορήγηση με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται διότι ενδέχεται να μειώσει τη συγκέντρωση του anapritinib στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αντίδραση φωτοευαισθησίας

Η απευθείας έκθεση στο ηλιακό φως πρέπει να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται λόγω του κινδύνου φωτοτοξικότητας που συσχετίζεται με το anapritinib. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η οδηγία να χρησιμοποιούν μέτρα όπως προστατευτικό ρουχισμό και αντηλιακά με υψηλό δείκτη προστασίας (SPF).

## Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Δραστικές ουσίες που μπορεί να έχουν επίδραση στο anapritinib

##### *Ισχυροί και μέτριοι αναστολείς του CYP3A*

Η συγχωρήγηση του anapritinib με ισχυρό αναστολέα του CYP3A αύξησε τις συγκεντρώσεις του anapritinib στο πλάσμα και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συγχωρήγηση ιτρακοναζόλης (200 mg δισ ημερησίως την Ημέρα 1 ακολουθούμενη από 200 mg άπαξ ημερησίως για 13 ημέρες) με εφάπαξ δόση 200 mg του anapritinib την Ημέρα 4 σε υγιή άτομα, αύξησε τη  $C_{max}$  του anapritinib κατά 1,4 φορές και την  $AUC_{0-inf}$  κατά 4,2 φορές σε σχέση με τη δόση 200 mg του anapritinib που χορηγείται ως μονοθεραπεία.

Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση του anapritinib με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A (όπως τα αντιμυκητιασικά, συμπεριλαμβανομένων της κετοконаζόλης, της ιτρακοναζόλης, της ποζακοναζόλης, της βορικοναζόλης, ορισμένα μακρολίδια όπως η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη και η τεληθρομυκίνη, οι δραστικές ουσίες για τη θεραπεία των λοιμώξεων από τον ιό ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας / του συνδρόμου επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV/AIDS), όπως η κομπισιστάτη, η ινδιναβίρη, η λοπιναβίρη, η νελφίναβίρη, η ριτοναβίρη και η σακουιναβίρη, καθώς και η κονιβαπτάνη για την υπονατριαιμία και η μποσεπρεβίρη για τη θεραπεία της ηπατίτιδας) συμπεριλαμβανομένου του γκρέιπφρουτ ή του χυμού γκρέιπφρουτ. Εάν δεν είναι δυνατό να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση με έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A, η εναρκτήρια δόση του anapritinib θα πρέπει να μειωθεί από 300 mg σε 100 mg από στόματος άπαξ ημερησίως για ασθενείς με GIST και από 200 mg σε 50 mg από στόματος άπαξ ημερησίως για ασθενείς με AdvSM. Για ασθενείς με ISM, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση του anapritinib με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

##### *Ισχυροί και μέτριοι επαγωγείς του CYP3A*

Η συγχωρήγηση του anapritinib με ισχυρό επαγωγέα του CYP3A μείωσε τις συγκεντρώσεις του anapritinib στο πλάσμα και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του anapritinib. Η συγχωρήγηση της ριφαμπικίνης (600 mg άπαξ ημερησίως για 18 ημέρες) με εφάπαξ δόση 400 mg του anapritinib την Ημέρα 9 σε υγιή άτομα, μείωσε την  $C_{max}$  του anapritinib κατά 74% και την  $AUC_{0-inf}$  κατά 92% σε σχέση με μια δόση 400 mg του anapritinib που χορηγείται ως μονοθεραπεία.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχωρήγηση του anapritinib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φωσφεντοΐνη, πριμιδόνη, μποσεντάνη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη, νταμπραφενίμπη, ναφκιλίνη ή *Hypericum perforatum*, επίσης γνωστό ως βαλσαμόχορτο).

#### Επίδραση του anapritinib σε άλλες δραστικές ουσίες

Οι *in vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι το anapritinib είναι ένας άμεσος αναστολέας του CYP3A και ένας χρονοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A. Επομένως, το anapritinib μπορεί να έχει τη δυνατότητα να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A.

Οι *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι το anapritinib είναι επαγωγέας του CYP3A. Επομένως, το anapritinib μπορεί να έχει τη δυνατότητα να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A.

Πρέπει να δίδεται προσοχή στη συγχωρήγηση του anapritinib και υποστρωμάτων του CYP3A με στενό θεραπευτικό δείκτη, καθώς οι συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθούν.

Το anapritinib είναι αναστολέας των P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K και BSEP *in vitro*. Επομένως, το anapritinib έχει τη δυνατότητα να μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις των συγχορηγούμενων υποστρωμάτων αυτών των μεταφορέων.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται ότι το anapritinib μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3).

Η κατάσταση κύησης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να επαληθευτεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με ΑΥΒΑΚΥΤ.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του ΑΥΒΑΚΥΤ. Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του ΑΥΒΑΚΥΤ.

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται όπως επικοινωνήσουν αμέσως με τον επαγγελματία υγείας τους, εάν μείνουν έγκυες ή εάν υπάρχει υποψία εγκυμοσύνης, ενόσω λαμβάνουν το ΑΥΒΑΚΥΤ.

##### Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση anapritinib σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το ΑΥΒΑΚΥΤ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

Εάν το ΑΥΒΑΚΥΤ χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενόσω λαμβάνει το ΑΥΒΑΚΥΤ, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το anapritinib/οι μεταβολίτες απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΑΥΒΑΚΥΤ και για 2 εβδομάδες μετά την τελική δόση.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του ΑΥΒΑΚΥΤ στην ανθρώπινη γονιμότητα. Ωστόσο, με βάση μη κλινικά ευρήματα σε ζώα, η γονιμότητα ανδρών και γυναικών μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από τη θεραπεία με το anapritinib (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το ΑΥΒΑΚΥΤ μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που επηρεάζουν την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασής τους. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερα όταν οδηγούν αυτοκίνητο ή χειρίζονται μηχανήματα.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η βάση δεδομένων αναφορικά με την ασφάλεια περιλαμβάνει συνολικά 585 ασθενείς με GIST (όλες οι δόσεις), εκ των οποίων 550 ασθενείς έλαβαν anapritinib σε εναρκτήρια δόση των 300 mg ή των 400 mg. 193 ασθενείς εντάχθηκαν σε μελέτες για AdvSM (όλες οι δόσεις), εκ των οποίων 126 ασθενείς έλαβαν anapritinib σε εναρκτήρια δόση των 200 mg, και 246 ασθενείς με ISM (δόσεις 25 mg-100 mg), εκ των οποίων 141 ασθενείς έλαβαν anapritinib στη συνιστώμενη δόση των 25 mg στο μέρος 2, το βασικό μέρος της μελέτης PIONEER (βλ. παράγραφο 5.1).

##### *Μη εξαιρέσιμος ή μεταστατικός GIST*

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anapritinib σε εναρκτήρια δόση των 300 mg ή των 400 mg ήταν ναυτία (45%), κόπωση (40%), αναιμία (39%), περικογχικό οίδημα (33%), οίδημα προσώπου (27%), υπερχολερυθριναιμία (28%), διάρροια (26%), έμετος (24%), περιφερικό οίδημα (23%), αυξημένη δακρύρροια (22%), μειωμένη όρεξη (21%), και εξασθένηση της μνήμης (20%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 23% των ασθενών που έλαβαν anapritinib. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anapritinib ήταν αναιμία (6%) και υπεζωκοτική συλλογή (1%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας ήταν κόπωση, εγκεφαλοπάθεια και ενδοκρανιακή αιμορραγία (< 1% έκαστη). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης περιελάμβαναν αναιμία, κόπωση, μειωμένο αριθμό των ουδετερόφιλων, αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα, εξασθένηση της μνήμης, γνωστική διαταραχή, περικογχικό οίδημα, ναυτία και οίδημα προσώπου.

##### *Προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση*

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anapritinib σε εναρκτήρια δόση των 200 mg ήταν το περικογχικό οίδημα (38%), η θρομβοκυτταροπενία (37%), το περιφερικό οίδημα (33%) και η αναιμία (22%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε ποσοστό 12% των ασθενών που έλαβαν anapritinib. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anapritinib ήταν το υποσκληρίδιο αιμάτωμα (2%), η αναιμία (2%) και η αιμορραγία (2%).

Σε ασθενείς με AdvSM υπό θεραπεία σε δόση 200 mg, ποσοστό 7,1% είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας. Σε δύο ασθενείς (1,6%) εμφανίστηκε υποσκληρίδιο αιμάτωμα. Γνωστική διαταραχή, καταθλιπτική διάθεση, διάρροια, διαταραχή της προσοχής, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αλλαγές στο χρώμα των μαλλιών, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία (λίμπιντο), ναυτία, ουδετεροπενία, πρόωγη εμμηνόπαυση και θρομβοκυτταροπενία εμφανίστηκαν σε μία ασθενή (0,8% έκαστο). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης περιελάμβαναν θρομβοκυτταροπενία, ουδετεροπενία, περικογχικό οίδημα, γνωστική διαταραχή, περιφερικό οίδημα, μειωμένη τιμή αιμοπεταλίων, αναιμία, εξασθένηση, κόπωση, αρθραλγία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος και μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων.

##### *Ανώδυνη συστηματική μαστοκυττάρωση*

Στο μέρος 2 της μελέτης PIONEER, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anapritinib στη συνιστώμενη δόση των 25 mg ήταν το περιφερικό οίδημα (12%). Συνολικά, η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών οιδήματος που αναφέρθηκαν ήταν Βαθμού 1

(94% για το περιφερικό οίδημα, 90% για το οίδημα προσώπου). Καμία δεν ήταν Βαθμού  $\geq 3$  και καμία δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Στο μέρος 2 της μελέτης PIONEER δεν παρουσιάστηκε καμία σοβαρή ή θανατηφόρα ανεπιθύμητη ενέργεια στους 141 ασθενείς που έλαβαν anapritinib στη συνιστώμενη δόση των 25 mg. Διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σημειώθηκε σε ποσοστό  $< 1\%$  των ασθενών που έλαβαν anapritinib.

#### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε  $\geq 1\%$  των ασθενών με GIST παρατίθενται κατωτέρω (Πίνακας 3) εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στην παράγραφο 4.4, οι οποίες καταγράφονται ανεξαρτήτως συχνότητας, ανάλογα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα και τη συχνότητα, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Για ασθενείς με AdvSM, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ποσοστό  $\geq 3\%$  των ασθενών αναφέρονται παρακάτω (Πίνακας 4). Για τους ασθενείς με ISM, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο μέρος 2 της μελέτης PIONEER σε ποσοστό  $\geq 5\%$  των ασθενών παρατίθενται στον Πίνακα 5.

Οι συχνότητες ορίζονται με τη χρήση της ακόλουθης συνθήκης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### Μη εξαιρέσιμος ή μεταστατικός GIST

**Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό GIST που έλαβαν θεραπεία με anapritinib**

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα / συχνότητα                                                        | Ανεπιθύμητες ενέργειες          | Όλοι οι βαθμοί % | Βαθμοί $\geq 3\%$ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------|-------------------|
| <b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>                                                             |                                 |                  |                   |
| Συχνές                                                                                        | Επιπεφυκίτιδα                   | 2,0              | -                 |
| <b>Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)</b> |                                 |                  |                   |
| Όχι συχνές                                                                                    | Αιμορραγία όγκου                | 0,2              | 0,2               |
| <b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>                               |                                 |                  |                   |
| Πολύ συχνές                                                                                   | Αναιμία                         | 39,6             | 20,4              |
|                                                                                               | Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος | 14,0             | 3,1               |
|                                                                                               | Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος | 15,8             | 8,9               |
| Συχνές                                                                                        | Θρομβοκυτταροπενία              | 8,4              | 0,9               |
|                                                                                               | Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος | 4,7              | 2,2               |
| <b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>                                             |                                 |                  |                   |
| Πολύ συχνές                                                                                   | Μειωμένη όρεξη                  | 21,1             | 0,5               |

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα / συχνότητα        | Ανεπιθύμητες ενέργειες               | Όλοι οι βαθμοί % | Βαθμοί $\geq 3\%$ |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------|------------------|-------------------|
| Συχνές                                        | Υποφωσφαταιμία                       | 8,9              | 2,5               |
|                                               | Υποκαλιαιμία                         | 6,0              | 0,9               |
|                                               | Υπομαγνησιαίμια                      | 3,8              | 0,4               |
|                                               | Υπονατρίαίμια                        | 1,3              | 0,7               |
|                                               | Αφυδάτωση                            | 1,8              | 0,5               |
|                                               | Υπολευκωματιναιμία                   | 2,4              | -                 |
|                                               | Υπασβεστιαίμια                       | 2,2              | 0,4               |
| <b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>                 |                                      |                  |                   |
| Συχνές                                        | Κατάσταση σύγχυσης                   | 4,7              | 0,5               |
|                                               | Κατάθλιψη                            | 4,2              | 0,4               |
|                                               | Άγχος                                | 1,8              | -                 |
|                                               | Αϋπνία                               | 3,8              | -                 |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>     |                                      |                  |                   |
| Πολύ συχνές                                   | Επηρεασμένη μνήμη                    | 22,7             | 0,9               |
|                                               | Γνωστική διαταραχή                   | 11,8             | 0,9               |
|                                               | Ζάλη                                 | 10,5             | 0,2               |
|                                               | Αλλοίωση γεύσης                      | 12,7             | -                 |
| Συχνές                                        | Ενδοκρανιακή αιμορραγία <sup>1</sup> | 1,6              | 1,1               |
|                                               | Νοητική δυσλειτουργία <sup>2</sup>   | 5,6              | 0,7               |
|                                               | Περιφερική νευροπάθεια               | 8,5              | 0,4               |
|                                               | Υπνηλία                              | 1,8              | -                 |
|                                               | Αφασία                               | 1,8              | -                 |
|                                               | Υποκινησία                           | 1,3              | 0,2               |
|                                               | Κεφαλαλγία                           | 8,0              | 0,2               |
|                                               | Διαταραχή ισορροπίας                 | 1,6              | -                 |
|                                               | Διαταραχή λόγου                      | 4,5              | -                 |
|                                               | Τρόμος                               | 2,2              | 0,2               |
| Όχι συχνές                                    | Εγκεφαλοπάθεια                       | 0,9              | 0,5               |
| <b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>                  |                                      |                  |                   |
| Πολύ συχνές                                   | Δακρύρροια αυξημένη                  | 22,2             | -                 |
| Συχνές                                        | Οφθαλμική αιμορραγία <sup>3</sup>    | 1,1              | -                 |
|                                               | Όραση θαμπή                          | 2,9              | -                 |
|                                               | Αιμορραγία επιπεφυκότος              | 2,4              | -                 |
|                                               | Φωτοφοβία                            | 1,6              | -                 |
| <b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b> |                                      |                  |                   |
| Συχνές                                        | Τίγγος                               | 2,4              | -                 |
| <b>Καρδιακές διαταραχές</b>                   |                                      |                  |                   |
| Όχι συχνές                                    | Περικαρδιακή συλλογή                 | 0,9              | 0,2               |
| <b>Αγγειακές διαταραχές</b>                   |                                      |                  |                   |
| Συχνές                                        | Υπέρταση                             | 3,3              | 1,1               |

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα / συχνότητα                                          | Ανεπιθύμητες ενέργειες                | Όλοι οι βαθμοί % | Βαθμοί $\geq 3\%$ |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|-------------------|
| <b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b> |                                       |                  |                   |
| Συχνές                                                                          | Πλευριτική συλλογή                    | 6,0              | 0,9               |
|                                                                                 | Δύσπνοια                              | 6,0              | 0,7               |
|                                                                                 | Ρινική συμφόρηση                      | 1,5              | -                 |
|                                                                                 | Βήχας                                 | 2,2              | -                 |
| <b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>                                            |                                       |                  |                   |
| Πολύ συχνές                                                                     | Κοιλιακό άλγος                        | 10,9             | 1,1               |
|                                                                                 | Έμετος                                | 24,2             | 0,7               |
|                                                                                 | Διάρροια                              | 26,4             | 2,7               |
|                                                                                 | Ναυτία                                | 45,1             | 1,5               |
|                                                                                 | Ξηρότητα                              | 10,9             | 0,2               |
|                                                                                 | Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος   | 12,9             | 0,5               |
| Συχνές                                                                          | Γαστρεντερική αιμορραγία <sup>4</sup> | 2,2              | 1,6               |
|                                                                                 | Ασκίτης                               | 7,5              | 1,3               |
|                                                                                 | Δυσκοιλιότητα                         | 5,8              | -                 |
|                                                                                 | Δυσφαγία                              | 2,4              | 0,4               |
|                                                                                 | Στοματίτιδα                           | 2,4              | -                 |
|                                                                                 | Τυμπανισμός                           | 1,6              | -                 |
|                                                                                 | Υπερέκκριση σιελογόνων                | 1,5              | -                 |
| <b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>                                  |                                       |                  |                   |
| Πολύ συχνές                                                                     | Υπερχολερυθριναιμία                   | 27,5             | 5,8               |
| Όχι συχνές                                                                      | Ηπατική αιμορραγία                    | 0,2              | 0,2               |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>                          |                                       |                  |                   |
| Πολύ συχνές                                                                     | Αλλαγές στο χρώμα μαλλιών             | 15,3             | 0,2               |
|                                                                                 | Εξάνθημα                              | 12,7             | 1,6               |
| Συχνές                                                                          | Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας           | 1,3              | -                 |
|                                                                                 | ερυθροδυσαισθησίας                    | 1,1              | -                 |
|                                                                                 | Αντίδραση φωτοευαισθησίας             | 1,1              | -                 |
|                                                                                 | Υπομελάγχρωση δέρματος                | 2,9              | -                 |
|                                                                                 | Κνησμός                               | 9,6              | -                 |
|                                                                                 | Αλωπεκία                              |                  |                   |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>         |                                       |                  |                   |
| Συχνές                                                                          | Μυαλγία                               | 2,0              | -                 |
|                                                                                 | Αρθραλγία                             | 1,8              | -                 |
|                                                                                 | Οσφυαλγία                             | 1,1              | -                 |
|                                                                                 | Μυϊκοί σπασμοί                        | 1,6              | -                 |
| <b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>                             |                                       |                  |                   |
| Συχνές                                                                          | Οξεία νεφρική βλάβη                   | 2,0              | 0,9               |
|                                                                                 | Αυξημένα επίπεδα κρεατίνης στο αίμα   | 4,4              | -                 |
|                                                                                 | Αιματουρία                            | 1,1              | -                 |

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα / συχνότητα                       | Ανεπιθύμητες ενέργειες                               | Όλοι οι βαθμοί % | Βαθμοί $\geq 3\%$ |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------|-------------------|
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b> |                                                      |                  |                   |
| Πολύ συχνές                                                  | Οίδημα <sup>5</sup>                                  | 70,2             | 4,7               |
|                                                              | Κόπωση                                               | 39,6             | 5,3               |
| Συχνές                                                       | Εξασθένηση                                           | 7,8              | 1,6               |
|                                                              | Πυρεξία                                              | 1,8              | 0,2               |
|                                                              | Κακουχία                                             | 2,5              | 0,2               |
|                                                              | Αίσθημα ψύχους                                       | 2,9              | -                 |
| <b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>                                |                                                      |                  |                   |
| Πολύ συχνές                                                  | Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών                       | 12,4             | 0,9               |
| Συχνές                                                       | Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα | 2,0              | 0,2               |
|                                                              | Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη                 | 3,3              | 0,4               |
|                                                              | Σωματικό βάρος μειωμένο                              | 7,5              | 0,2               |
|                                                              | Σωματικό βάρος αυξημένο                              | 4,7              | -                 |
|                                                              | Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη              | 1,3              | -                 |

<sup>1</sup> Ενδοκρανιακή αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων της εγκεφαλικής αιμορραγίας, της ενδοκρανιακής αιμορραγίας, του υποσκληριδίου αιματώματος, του εγκεφαλικού αιματώματος)

<sup>2</sup> Νοητική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένων της διαταραχής της προσοχής, της νοητικής δυσλειτουργίας, των αλλαγών ψυχικής κατάστασης, της άνοιας)

<sup>3</sup> Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων της οφθαλμικής αιμορραγίας, της αμφιβληστροειδικής αιμορραγίας, της αιμορραγίας υαλώδους)

<sup>4</sup> Γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων της γαστρικής αιμορραγίας, της γαστρεντερικής αιμορραγίας, της αιμορραγίας του ανώτερου γαστρεντερικού, της αιμορραγίας του ορθού, της μέλαινας κένωσης)

<sup>5</sup> Οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περικογχικού οιδήματος, του περιφερικού οιδήματος, του οιδήματος προσώπου, του οιδήματος βλεφάρων, της κατακράτησης υγρών, του γενικευμένου οιδήματος, του κογχικού οιδήματος, του οφθαλμικού οιδήματος, του οιδήματος, της περιφερικής διόγκωσης, της διόγκωσης προσώπου, της διόγκωσης του ματιού, του οιδήματος του επιπεφυκότα, του λαρυγγικού οιδήματος, του εντοπισμένου οιδήματος, της διόγκωσης των χειλέων)

-: δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού  $\geq 3$

#### Προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση

**Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση υπό θεραπεία με anapritinib με εναρκτήρια δόση 200 mg**

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα / συχνότητα                          | Ανεπιθύμητες ενέργειες | Όλοι οι βαθμοί % | Βαθμοί $\geq 3\%$ |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|-------------------|
| <b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b> |                        |                  |                   |
| Πολύ συχνές                                                     | Θρομβοκυτταροπενία*    | 46,8             | 23,0              |
|                                                                 | Αναιμία*               | 23,0             | 11,9              |
|                                                                 | Ουδετεροπενία*         | 21,4             | 19,0              |
| Συχνές                                                          | Λευκοπενία*            | 8,7              | 2,4               |
| <b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>                                   |                        |                  |                   |
| Συχνές                                                          | Κατάσταση σύγχυσης     | 1,6              | -                 |

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα / συχνότητα                                          | Ανεπιθύμητες ενέργειες                               | Όλοι οι βαθμοί % | Βαθμοί $\geq 3\%$ |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------|-------------------|
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>                                       |                                                      |                  |                   |
| Πολύ συχνές                                                                     | Αλλοίωση γεύσης*                                     | 15,9             | 0,8               |
|                                                                                 | Γνωστική διαταραχή                                   | 11,9             | 1,6               |
| Συχνές                                                                          | Κεφαλαλγία                                           | 7,9              | -                 |
|                                                                                 | Επηρεασμένη μνήμη*                                   | 5,6              | -                 |
|                                                                                 | Ζάλη                                                 | 5,6              | -                 |
|                                                                                 | Νευροπάθεια περιφερική <sup>1</sup>                  | 4,8              | -                 |
|                                                                                 | Ενδοκρανιακή αιμορραγία <sup>2</sup>                 | 2,4              | 0,8               |
| <b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>                                                    |                                                      |                  |                   |
| Συχνές                                                                          | Δακρύρροια αυξημένη                                  | 6,3              | -                 |
| <b>Καρδιακές διαταραχές</b>                                                     |                                                      |                  |                   |
| Όχι συχνές                                                                      | Περικαρδιακή συλλογή                                 | 0,8              | -                 |
| <b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b> |                                                      |                  |                   |
| Συχνές                                                                          | Επίσταξη                                             | 5,6              | -                 |
|                                                                                 | Πλευριτική συλλογή                                   | 2,4              | -                 |
| <b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>                                            |                                                      |                  |                   |
| Πολύ συχνές                                                                     | Διάρροια                                             | 14,3             | 1,6               |
|                                                                                 | Ναυτία                                               | 12,7             | -                 |
| Συχνές                                                                          | Έμετος*                                              | 8,7              | 0,8               |
|                                                                                 | Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος*                 | 4,8              | -                 |
|                                                                                 | Ασκίτης*                                             | 4,0              | 0,8               |
|                                                                                 | Ξηρότητα*                                            | 4,0              | -                 |
|                                                                                 | Δυσκοιλιότητα                                        | 3,2              | -                 |
|                                                                                 | Κοιλιακό άλγος*                                      | 3,2              | -                 |
|                                                                                 | Γαστρεντερική αιμορραγία <sup>3</sup>                | 2,4              | 1,6               |
| <b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>                                  |                                                      |                  |                   |
| Συχνές                                                                          | Υπερχολερυθριναιμία*                                 | 7,9              | 0,8               |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>                          |                                                      |                  |                   |
| Πολύ συχνές                                                                     | Αλλαγές στο χρώμα μαλλιών                            | 15,1             | -                 |
| Συχνές                                                                          | Εξάνθημα*                                            | 7,9              | 0,8               |
|                                                                                 | Αλωπεκία                                             | 7,1              | -                 |
| Όχι συχνές                                                                      | Αντίδραση φωτοευαισθησίας                            | 0,8              | -                 |
| <b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>                             |                                                      |                  |                   |
| Όχι συχνές                                                                      | Οξεία νεφρική βλάβη*                                 | 0,8              | -                 |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>         |                                                      |                  |                   |
| Συχνές                                                                          | Αρθραλγία                                            | 4,8              | 0,8               |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>                    |                                                      |                  |                   |
| Πολύ συχνές                                                                     | Οίδημα <sup>4</sup>                                  | 69,8             | 4,8               |
|                                                                                 | Κόπωση*                                              | 18,3             | 2,4               |
| Συχνές                                                                          | Πόνος                                                | 3,2              | -                 |
| <b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>                                                   |                                                      |                  |                   |
| Συχνές                                                                          | Αυξημένο σωματικό βάρος                              | 6,3              | -                 |
|                                                                                 | Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος                  | 4,8              | 1,6               |
|                                                                                 | Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών*                      | 4,8              | -                 |
|                                                                                 | Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα | 1,6              | 0,8               |
| <b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>             |                                                      |                  |                   |
| Συχνές                                                                          | Θλάση                                                | 3,2              | -                 |

<sup>1</sup>Περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένων της παραισθησίας, της περιφερικής νευροπάθειας, της υπαισθησίας)

<sup>2</sup>Ενδοκρανιακή αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων της ενδοκρανιακής αιμορραγίας, του υποσκληριδίου αιματώματος)

<sup>3</sup>Γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων της γαστρικής αιμορραγίας, της γαστρεντερικής αιμορραγίας, της μέλαινας κένωσης)

<sup>4</sup>Οίδημα (συμπεριλαμβανομένων του περικογχικού οιδήματος, του περιφερικού οιδήματος, του οιδήματος προσώπου, του οιδήματος βλεφάρων, της κατακράτησης υγρών, του γενικευμένου οιδήματος, του οιδήματος, της περιφερικής διόγκωσης, της διόγκωσης του προσώπου, του οφθαλμικού οιδήματος, του οιδήματος του επιπεφυκότος, του λαρυγγικού οιδήματος, του εντοπισμένου οιδήματος)

\* Αποτελείται από ομαδοποιημένους όρους που αντιπροσωπεύουν συναφείς ιατρικές έννοιες.

-: δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες

#### Ανώδυνη συστηματική μαστοκυττάρωση

**Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ανώδυνη συστηματική μαστοκυττάρωση**

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα / συχνότητα                       | Ανεπιθύμητες ενέργειες              | Avapritinib (25 mg άπαξ ημερησίως) + βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα Όλοι οι βαθμοί% | Βαθμοί $\geq 3$ % |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>                                |                                     |                                                                                      |                   |
| Συχνές                                                       | Αϋπνία                              | 5,7                                                                                  | -                 |
| <b>Αγγειακές διαταραχές</b>                                  |                                     |                                                                                      |                   |
| Συχνές                                                       | Ερυθρίαση                           | 9,2                                                                                  | 1,4               |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>       |                                     |                                                                                      |                   |
| Συχνές                                                       | Αντίδραση φωτοευαισθησίας           | 2,8                                                                                  | -                 |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b> |                                     |                                                                                      |                   |
| Πολύ συχνές                                                  | Περιφερικό οίδημα <sup>1</sup>      | 12,1                                                                                 | -                 |
| Συχνές                                                       | Οίδημα προσώπου                     | 7,1                                                                                  | -                 |
| <b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>                                |                                     |                                                                                      |                   |
| Συχνές                                                       | Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος | 6,4                                                                                  | 0,7               |

<sup>1</sup>Περιφερικό οίδημα (συμπεριλαμβανομένων του οιδήματος περιφερικού και της περιφερικής διόγκωσης)

-: δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Ενδοκρανιακή αιμορραγία

##### *Μη εξαιρέσιμος ή μεταστατικός GIST*

Ενδοκρανιακή αιμορραγία εμφανίστηκε σε 10 (1,7%) από τους 585 ασθενείς με GIST (όλες οι δόσεις) και σε 9 (1,6%) από τους 550 ασθενείς με GIST που έλαβαν avapritinib σε εναρκτήρια δόση 300 mg ή 400 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Συμβάντα ενδοκρανιακής αιμορραγίας (όλων των βαθμών) εμφανίστηκαν σε διάστημα από 8 εβδομάδες έως 84 εβδομάδες μετά την έναρξη του avapritinib, με διάμεσο χρόνο έως την έναρξη των συμβάντων τις 22 εβδομάδες. Ο διάμεσος χρόνος έως τη βελτίωση και αποδρομή ήταν 25 εβδομάδες για την ενδοκρανιακή αιμορραγία Βαθμού  $\geq 2$ .

##### *Προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση*

Ενδοκρανιακή αιμορραγία εμφανίστηκε συνολικά (ανεξαρτήτως αιτιολογικής σχέσης) σε 4 (3,2%) από τους 126 ασθενείς με AdvSM που έλαβαν avapritinib με εναρκτήρια δόση των 200 mg άπαξ

ημερησίως, ανεξαρτήτως της τιμής αιμοπεταλίων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Σε 3 από αυτούς τους 4 ασθενείς, το συμβάν αξιολογήθηκε ως σχετιζόμενο με το anapritinib (2,4%). Ο κίνδυνος συμβάντων ενδοκρανιακής αιμορραγίας είναι υψηλότερος σε ασθενείς με τιμές αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^9/L$ . Ενδοκρανιακή αιμορραγία εμφανίστηκε συνολικά (ανεξαρτήτως αιτιολογικής σχέσης) σε 3 (2,5%) από τους 121 ασθενείς με AdvSM που έλαβαν εναρκτήρια δόση των 200 mg άπαξ ημερησίως και είχαν τιμή αιμοπεταλίων  $> 50 \times 10^9/L$  πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Σε 2 από τους 3 ασθενείς, το συμβάν αξιολογήθηκε ως σχετιζόμενο με το anapritinib (1,7%). Από τους 126 ασθενείς υπό θεραπεία με τη συνιστώμενη εναρκτήρια δόση των 200 mg άπαξ ημερησίως, 5 είχαν τιμές αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^9/L$  πριν από την έναρξη της θεραπείας, από τους οποίους ένας ασθενής είχε ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Συμβάντα ενδοκρανιακής αιμορραγίας (όλων των βαθμών) εμφανίστηκαν σε διάστημα από 12,0 εβδομάδες έως 15,0 εβδομάδες μετά την έναρξη του anapritinib, με διάμεσο χρόνο έως την έναρξη των συμβάντων τις 12,1 εβδομάδες.

Σε κλινικές μελέτες με το anapritinib, η επίπτωση ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν εναρκτήρια δόση  $\geq 300$  mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη εναρκτήρια δόση των 200 mg άπαξ ημερησίως. Από τους 50 ασθενείς που έλαβαν εναρκτήρια δόση των  $\geq 300$  mg άπαξ ημερησίως, 8 είχαν συμβάν (ανεξαρτήτως αιτιολογικής σχέσης) ενδοκρανιακής αιμορραγίας ανεξαρτήτως της τιμής αιμοπεταλίων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Σε 6 από τους 8 ασθενείς, το συμβάν αξιολογήθηκε ως σχετιζόμενο με το anapritinib (12,0%). Από αυτούς τους 50 ασθενείς, 7 είχαν τιμές αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^9/L$  πριν από την έναρξη της θεραπείας, από τους οποίους 4 ασθενείς είχαν ενδοκρανιακή αιμορραγία, η οποία αξιολογήθηκε ως σχετιζόμενη με το anapritinib σε 3 από τα 4 περιστατικά. Τέσσερις από 43 ασθενείς με τιμές αιμοπεταλίων  $\geq 50 \times 10^9/L$  πριν από την έναρξη της θεραπείας είχαν ενδοκρανιακή αιμορραγία, η οποία αξιολογήθηκε ως σχετιζόμενη με το anapritinib σε 3 από τα 4 περιστατικά.

Θανατηφόρα συμβάντα ενδοκρανιακής αιμορραγίας έχουν εμφανιστεί σε ποσοστό μικρότερο του 1% των ασθενών με AdvSM (όλες οι δόσεις).

Η μέγιστη δόση για ασθενείς με AdvSM δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg άπαξ ημερησίως.

#### *Ανώδυνη συστηματική μαστοκυττάρωση*

Δεν αναφέρθηκαν ενδοκρανιακές αιμορραγίες σε 141 ασθενείς με ISM που λάμβαναν 25 mg anapritinib κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων του μέρους 2 της μελέτης PIONEER.

#### *Επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες*

Ένα ευρύ φάσμα επιδράσεων στις γνωστικές λειτουργίες που είναι γενικά αναστρέψιμες (με παρέμβαση) μπορούν να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν anapritinib. Οι επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες αντιμετωπίστηκαν με διακοπή ή/και μείωση της δόσης και ποσοστό 2,7% οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας με anapritinib σε ασθενείς με GIST και AdvSM.

#### *Μη εξαιρέσιμος ή μεταστατικός GIST*

Οι επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες εμφανίστηκαν σε 194 (33%) από τους 585 ασθενείς με GIST (όλες οι δόσεις) και σε 182 (33%) από τους 550 ασθενείς με GIST που έλαβαν anapritinib σε εναρκτήριες δόσεις είτε των 300 είτε των 400 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4). Στους ασθενείς που είχαν ένα συμβάν (οποιοδήποτε βαθμού), ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του συμβάντος ήταν 8 εβδομάδες.

Οι περισσότερες επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες ήταν Βαθμού 1, με επιδράσεις Βαθμού  $\geq 2$  να εμφανίζονται στο 11% των 550 ασθενών. Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες Βαθμού  $\geq 2$  (η οποία επηρέασε τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής), ο διάμεσος χρόνος έως τη βελτίωση ήταν 15 εβδομάδες.

Εξασθένηση της μνήμης εμφανίστηκε στο 20% των ασθενών, ενώ το  $< 1\%$  αυτών των συμβάντων ήταν Βαθμού 3. Γνωστική διαταραχή εμφανίστηκε στο 12% των ασθενών. Το  $< 1\%$  αυτών των συμβάντων

ήταν Βαθμού 3. Κατάσταση σύγχυσης εμφανίστηκε στο 5% των ασθενών. Το < 1% αυτών των συμβάντων ήταν Βαθμού 3. Εγκεφαλοπάθεια εμφανίστηκε στο < 1% των ασθενών. Το < 1% αυτών των συμβάντων ήταν Βαθμού 3. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες επιδράσεων στις γνωστικές λειτουργίες αναφέρθηκαν για 9 από τους 585 (1,5%) ασθενείς με GIST (όλες οι δόσεις), εκ των οποίων 7 από τους 550 (1,3%) ασθενείς παρατηρήθηκαν στην ομάδα GIST που έλαβε εναρκτήρια δόση είτε των 300 είτε των 400 mg άπαξ ημερησίως.

Συνολικά, για το 1,3% των ασθενών απαιτήθηκε οριστική διακοπή του anapritinib λόγω επίδρασης στις γνωστικές λειτουργίες.

Επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες εμφανίστηκαν στο 37% των ασθενών ηλικίας  $\geq 65$  ετών που έλαβαν εναρκτήρια δόση είτε των 300 είτε των 400 mg άπαξ ημερησίως.

#### *Προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση*

Επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες εμφανίστηκαν σε 51 (26%) από τους 193 ασθενείς με AdvSM (όλες οι δόσεις) και σε 23 (18%) από τους 126 ασθενείς με AdvSM που έλαβαν anapritinib σε εναρκτήρια δόση των 200 mg (βλ. παράγραφο 4.4). Στους ασθενείς με AdvSM υπό θεραπεία με εναρκτήρια δόση των 200 mg, οι οποίοι εμφάνισαν συμβάν (οποιοδήποτε βαθμού), ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξή του ήταν 12 εβδομάδες (εύρος: 0,1 εβδομάδες έως 108,1 εβδομάδες).

Οι περισσότερες επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες ήταν Βαθμού 1, με επιδράσεις Βαθμού  $\geq 2$  να εμφανίζονται στο 7% των 126 ασθενών υπό θεραπεία με εναρκτήρια δόση των 200 mg. Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες Βαθμού  $\geq 2$  (επηρεάζοντας τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής), ο διάμεσος χρόνος έως τη βελτίωση ήταν 6 εβδομάδες.

Για ασθενείς με AdvSM υπό θεραπεία με εναρκτήρια δόση των 200 mg, γνωστική διαταραχή εμφανίστηκε στο 12% των ασθενών, επηρεασμένη μνήμη εμφανίστηκε στο 6% των ασθενών και κατάσταση σύγχυσης εμφανίστηκε στο 2% των ασθενών. Κανένα από αυτά τα συμβάντα δεν ήταν Βαθμού 4.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες επιδράσεων στις γνωστικές λειτουργίες αναφέρθηκαν για 1 από τους 193 (<1%) ασθενείς με AdvSM (όλες οι δόσεις), ενώ καμία δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα AdvSM που έλαβε εναρκτήρια δόση των 200 mg άπαξ ημερησίως.

Συνολικά, για το 1,6% των ασθενών με AdvSM (όλες οι δόσεις) απαιτήθηκε οριστική διακοπή του anapritinib λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στις γνωστικές λειτουργίες, για το 8% απαιτήθηκε προσωρινή διακοπή της δόσης και για το 9% απαιτήθηκε μείωση της δόσης.

Επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες εμφανίστηκαν στο 20% των ασθενών ηλικίας  $\geq 65$  ετών που έλαβαν εναρκτήρια δόση με 200 mg άπαξ ημερησίως.

#### *Ανώδυνη συστηματική μαστοκυττάρωση*

Στο μέρος 2 της μελέτης PIONEER, επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες παρουσιάστηκαν στο 2,8% των ασθενών με ISM που έλαβαν 25 mg anapritinib (βλ. παράγραφο 4.4). Όλες οι επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες ήταν Βαθμού 1 ή 2. Συνολικά, κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν anapritinib στο μέρος 2 της μελέτης PIONEER δεν χρειάστηκε οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω επιδράσεων στις γνωστικές λειτουργίες.

#### *Αναφυλακτικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

#### *Ανώδυνη συστηματική μαστοκυττάρωση*

Η αναφυλαξία είναι μια συχνή κλινική εκδήλωση της ISM. Στο μέρος 2 της μελέτης PIONEER, οι ασθενείς που έλαβαν 25 mg anapritinib είχαν λιγότερα επεισόδια αναφυλαξίας με την πάροδο του χρόνου (5% κατά τη διάρκεια της περιόδου διαλογής ~8 εβδομάδων έναντι 1% κατά τη διάρκεια του μέρους 2).

## Ηλικιωμένοι

### *Μη εξαιρεσιμος ή μεταστατικός GIST*

Στις μελέτες NAVIGATOR και VOYAGER (N = 550) (βλ. παράγραφο 5.1), το 39% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το 9% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς (< 65), περισσότεροι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών είχαν αναφέρει ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μειώσεις της δόσης (55% έναντι 45%) και διακοπή της δόσης (18% έναντι 4%). Οι τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν ήταν παρόμοιοι ανεξαρτήτως ηλικίας. Οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ανέφεραν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς (63% έναντι 50%).

### *Προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση*

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με δόση 200 mg στις μελέτες EXPLORER και PATHFINDER (N = 126) (βλ. παράγραφο 5.1), το 63% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών ή άνω και το 21% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (< 65), περισσότεροι ασθενείς ≥ 65 ετών ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μειώσεις της δόσης (62% έναντι 73%). Ένα παρόμοιο τμήμα ασθενών ανέφερε ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης (9% έναντι 6%). Οι τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν ήταν παρόμοιοι ανεξαρτήτως ηλικίας. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ανέφεραν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου (63,3%) σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς (53,2%).

### *Ανώδυνη συστηματική μαστοκυττάρωση*

Στο μέρος 2 της μελέτης PIONEER, (N = 141) (βλ. παράγραφο 5.1), 9 (6%) ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 1 (< 1%) ασθενής ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Δεν συμπεριλήφθηκε κανένας ασθενής ηλικίας άνω των 84 ετών. Συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών και ασθενών ηλικίας < 65 ετών.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.**

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

Έχει αναφερθεί περιορισμένη εμπειρία με περιπτώσεις υπερδοσολογίας σε κλινικές μελέτες με το anapritinib. Η μέγιστη δόση του anapritinib που μελετήθηκε κλινικά είναι 600 mg από στόματος άπαξ ημερησίως. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε αυτήν τη δόση ήταν συνεπείς με το προφίλ ασφάλειας στα 300 mg ή 400 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.8).

### Διαχείριση

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για υπερδοσολογία του anapritinib. Σε περίπτωση πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας, το anapritinib θα πρέπει να διακοπεί και να γίνει έναρξη υποστηρικτικής φροντίδας. Βάσει του μεγάλου όγκου κατανομής του anapritinib και της εκτεταμένης πρόσδεσής του με πρωτεΐνες, η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική απομάκρυνση του anapritinib.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX18.

#### Μηχανισμός δράσης

Το anapritinib είναι αναστολέας κινάσης τύπου 1 ο οποίος έχει καταδείξει βιοχημική *in vitro* δραστηριότητα στους μεταλλάκτες PDGFRA D842V και KIT D816V που συσχετίζονται με ανθεκτικότητα στην ιματινίμη, τη σουντινίμη και τη ρεγοραφενίμη με ημιμέγιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις ( $IC_{50}$ ) στα 0,24 nM και 0,27 nM, αντίστοιχα, και μεγαλύτερη δραστικότητα έναντι των κλινικά συναφών μεταλλάξεων του εξονίου 11 του KIT, του εξονίου 11/17 του KIT και του εξονίου 17 του KIT από ό,τι έναντι του ενζύμου άγριου τύπου του KIT.

Σε κυτταρικούς προσδιορισμούς, το anapritinib ανέστειλε την αυτοφωσφορυλίωση του KIT D816V και του PDGFRA D842V με  $IC_{50}$  της τάξης των 4 nM και 30 nM, αντίστοιχα. Σε κυτταρικούς προσδιορισμούς, το anapritinib ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό των μεταλλαγμένων κυτταρικών σειρών KIT συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής σειράς μαστοκυττώματος ποντικού και της κυτταρικής σειράς ανθρώπινων λευχαιμικών μαστοκυττάρων. Το anapritinib επέδειξε επίσης ανασταλτική δραστηριότητα της ανάπτυξης σε μοντέλο ξενομοσχεύματος μαστοκυττώματος ποντικού με μετάλλαξη KIT στο εξόνιο 17.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### Δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT

Η ικανότητα του anapritinib να παρατείνει το διάστημα QT εκτιμήθηκε σε 27 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε anapritinib σε δόσεις των 300/400 mg (1,33 φορές τη δόση των 300 mg που συνιστάται για ασθενείς με GIST, 12 έως 16 φορές τη δόση των 25 mg που συνιστάται για ασθενείς με ISM) άπαξ ημερησίως σε μια ανοιχτής επισημάνσης, μονού σκέλους μελέτη σε ασθενείς με GIST. Η εκτιμώμενη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στο QTcF ήταν 6,55 ms (διάστημα εμπιστοσύνης 90% [CI]: 1,80 έως 11,29) στον παρατηρηθέντα γεωμετρικό μέσο της  $C_{max}$  σταθερής κατάστασης των 899 ng/mL (12,8 φορές υψηλότερος από τον γεωμετρικό μέσο της  $C_{max}$  σταθερής κατάστασης για το anapritinib σε δόση 25 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με ISM). Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στις σφύξεις ή στην καρδιακή αγωγιμότητα (διαστήματα PR, QRS και RR).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Κλινικές μελέτες μη εξαιρέσιμου ή μεταστατικού GIST

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του anapritinib αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, μονού σκέλους, ανοιχτής επισημάνσης κλινική μελέτη (BLU-285-1101, NAVIGATOR). Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση GIST και κατάσταση απόδοσης (PS) σύμφωνα με τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών των ΗΠΑ (ECOG) 0 έως 2 (το 58% και 3% των ασθενών είχαν κατάσταση ECOG 1 και 2, αντίστοιχα). Συνολικά 217 ασθενείς έλαβαν εναρκτήρια δόση είτε των 300 mg είτε των 400 mg άπαξ ημερησίως.

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST) έκδ. 1.1 τροποποιημένα για ασθενείς με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό GIST (mRECIST έκδ. 1.1) και τη διάρκεια ανταπόκρισης (DOR), όπως αξιολογήθηκε από Τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση (BICR).

Επιπλέον, συνολικά 239 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με anapritinib στη σχετική εναρκτήρια δόση σε μια υπό εξέλιξη ανοιχτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 (BLU-285-1303, VOYAGER), στην οποία το πρωτεύον τελικό σημείο είναι η PFS. Ενενήντα έξι επιπρόσθετοι ασθενείς έλαβαν anapritinib σε αυτή τη μελέτη, μετά από εξέλιξη της νόσου κατά τη θεραπεία

ελέγχου με regorafenib (μετάβαση). Έως την τελευταία ημερομηνία αποκοπής δεδομένων, την 9η Μαρτίου 2020, η διάρκεια θεραπείας ήταν 8,9 μήνες σε ασθενείς με GIST που φέρει τη μετάλλαξη PDGFRA D842V, οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν τη μελέτη, γεγονός που παρέχει ορισμένα προκαταρκτικά συγκριτικά δεδομένα για την ασφάλεια.

#### Μετάλλαξη PDGFRA D842V

Συνολικά 38 ασθενείς με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό GIST που φέρει τη μετάλλαξη PDGFRA D842V εντάχθηκαν και έλαβαν θεραπεία με anapritinib σε εναρκτήρια δόση είτε των 300 mg είτε των 400 mg άπαξ ημερησίως. Στη μελέτη NAVIGATOR, στο 71% των ασθενών με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό GIST που φέρει τη μετάλλαξη PDGFRA D842V έγιναν μειώσεις της δόσης στα 200 mg ή 100 mg άπαξ ημερησίως, κατά τη πορεία της θεραπείας. Ο διάμεσος χρόνος έως τη μείωση της δόσης ήταν 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς με GIST έπρεπε να έχουν μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατική νόσο και να έχουν τεκμηριωμένη μετάλλαξη PDGFRA D842V που να προσδιορίζεται από μια τοπικά διαθέσιμη διαγνωστική εξέταση. Στους 12 μήνες, 27 ασθενείς εξακολουθούσαν να λαμβάνουν το anapritinib με το 22% να λαμβάνει 300 mg άπαξ ημερησίως, το 37% να λαμβάνει 200 mg άπαξ ημερησίως και το 41% να λαμβάνει 100 mg άπαξ ημερησίως.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν διάμεση ηλικία 64 ετών (εύρος: 29 έως 90 ετών), 66% άνδρες, 66% λευκοί, ECOG PS 0-2 (61% και 5% των ασθενών είχαν κατάσταση ECOG 1 και 2, αντίστοιχα), το 97% είχε μεταστατική νόσο, η μεγαλύτερη στοχευόμενη αλλοίωση ήταν > 5 cm για το 58%, το 90% είχε προηγούμενη χειρουργική εκτομή και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης ήταν 1 (εύρος: 0 έως 5).

Τα αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη BLU-285-1101 (NAVIGATOR) για ασθενείς με GIST που φέρουν τη μετάλλαξη PDGFRA D842V συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν μια διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 26 μηνών σε όλους τους ασθενείς με μεταλλάξεις PDGFRA D842V που ήταν εν ζωή, ενώ η διάμεση OS δεν είχε επιτευχθεί στο 74% των εν ζωή ασθενών. Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν 24 μήνες. Ακτινογραφικές μειώσεις όγκου παρατηρήθηκαν στο 98% των ασθενών.

**Πίνακας 6. Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα για τη μετάλλαξη PDGFRA D842V σε ασθενείς με GIST (μελέτη NAVIGATOR)**

| Παράμετρος αποτελεσματικότητας                   | N = 38          |
|--------------------------------------------------|-----------------|
| <b>mRECIST 1.1 ORR<sup>1</sup>, (%) (95% CI)</b> | 95 (82,3, 99,4) |
| <b>CR</b>                                        | 13              |
| <b>PR</b>                                        | 82              |
| <b>DOR (μήνες), διάμεσο (CI)</b>                 | 22,1 (14,1, ME) |

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, DOR = διάρκεια ανταπόκρισης, mRECIST 1.1 = Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους εκδ. 1.1 τροποποιημένα για ασθενείς με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό GIST, N = αριθμός ασθενών, ME = μη εκτιμητέο, ORR = ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, PR = μερική ανταπόκριση

<sup>1</sup> Το ORR ορίζεται ως ασθενείς που πέτυχαν CR ή PR (CR + PR)

Σε ασθενείς με GIST με μεταλλαγμένο PDGFRA D842V που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εναρκτήριες δόσεις 300 ή 400 mg άπαξ ημερησίως, το ORR με βάση την κεντρική ακτινολογική αξιολόγηση κατά τα κριτήρια mRECIST εκδ. 1.1 ήταν 95%.

Σύμφωνα με τα προκαταρκτικά αποτελέσματα από την υπό εξέλιξη μελέτη φάσης 3 BLU-285-1303 (VOYAGER) σε υποσύνολο 13 ασθενών με μεταλλάξεις του PDGFRA D842V, μερική ανταπόκριση παρουσιάστηκε σε 3 από τους 7 ασθενείς στην ομάδα anapritinib (43% ORR) και σε κανέναν από τους 6 ασθενείς στην ομάδα regorafenib (0% ORR). Η διάμεση PFS δεν μπορούσε να εκτιμηθεί σε

ασθενείς με μεταλλάξεις του PDGFRA D842V που τυχαιοποιήθηκαν σε anapritinib (95% CI: 9,7, NE) σε σύγκριση με τους 4,5 μήνες σε ασθενείς που έλαβαν regorafenib (95% CI: 1,7, NE).

#### Κλινικές μελέτες προχωρημένης συστηματικής μαστοκυττάρωσης

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του anapritinib αξιολογήθηκαν στην πολυκεντρική, μονού σκέλους, ανοικτής επισημάνσης μελέτη Φάσης 2 BLU-285-2202 (PATHFINDER). Οι κατάλληλοι ασθενείς έπρεπε να έχουν βαθμολογία 0 έως 3 στην κλίμακα ECOG PS. Οι ασθενείς με AHN υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου, όπως AML ή MDS υψηλού κινδύνου και θετικές στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας κακοήθειες, αποκλείστηκαν. Επιτρέπονταν τα φάρμακα παρηγορητικής και υποστηρικτικής φροντίδας. Ο αξιολογήσιμος ως προς την ανταπόκριση πληθυσμός σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια IWG-MRT-ECNM, όπως κρίνεται από κεντρική επιτροπή, περιλαμβάνει ασθενείς με διάγνωση AdvSM, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 1 δόση του anapritinib, είχαν τουλάχιστον 2 αξιολογήσεις του μυελού των οστών μετά την έναρξη και συμμετείχαν στη μελέτη για τουλάχιστον 24 εβδομάδες ή ολοκλήρωσαν μια επίσκεψη τέλους της μελέτης. Το μέτρο της κύριας έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν το ORR σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια IWG-MRT-ECNM, όπως κατακυρώθηκαν από την κεντρική επιτροπή. Από τους 107 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, οι 67 ασθενείς είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον μία προγενέστερη συστηματική θεραπεία και έλαβαν θεραπεία με εναρκτήρια δόση 200 mg από στόματος άπαξ ημερησίως.

Η αξιολόγηση του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας βασιζόταν σε συνολικά 47 ασθενείς με AdvSM, αξιολογήσιμους σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια ανταπόκρισης IWG-MRT-ECNM, ενταγμένους στη μελέτη, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον μία προγενέστερη συστηματική θεραπεία και έλαβαν εναρκτήρια δόση με 200 mg του anapritinib άπαξ ημερησίως, με το 78,7% των ασθενών να έχουν λάβει προγενέστερα μιντοσταυρίνη, το 17,0% να έχει λάβει προγενέστερα κλαδριβίνη, το 14,9% να έχει λάβει προγενέστερα ιντερφερόνη α, το 10,6% να έχει λάβει προγενέστερα υδροξυκαρβαμίδη και το 6,4% να έχει λάβει προγενέστερα αζακυτιδίνη. Σε τριάντα επτά (79%) από τους 47 ασθενείς με AdvSM που είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον μία προγενέστερη συστηματική θεραπεία και έλαβαν εναρκτήρια δόση των 200 mg του anapritinib έγιναν μία ή περισσότερες μειώσεις δόσης κατά τη διάρκεια της πορείας της θεραπείας με διάμεσο χρόνο 6 εβδομάδων έως τη μείωση της δόσης. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ήταν: διάμεση ηλικία 69 ετών (εύρος: 31 έως 86 έτη), 70% άνδρες, 92% λευκοί, βαθμολογία 0-3 στην κλίμακα ECOG PS (66% και 34% των ασθενών είχαν βαθμολογία 0-1 και 2-3 στην κλίμακα ECOG PS, αντίστοιχα) και το 89% είχαν ανιχνεύσιμη μετάλλαξη KIT D816V. Πριν την έναρξη της θεραπείας με anapritinib, η διάμεση διήθηση των μαστοκυττάρων στον μυελό των οστών ήταν 70%, το διάμεσο επίπεδο τρυπτάσης ορού ήταν 325 ng/mL και το διάμεσο κλάσμα μεταλλαγμένων αλληλίων (MAF) KIT D816V ήταν 26,2%.

Τα αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με AdvSM που είναι ενταγμένοι στη μελέτη, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον μία προγενέστερη συστηματική θεραπεία και έλαβαν εναρκτήρια δόση των 200 mg anapritinib άπαξ ημερησίως με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών, συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7. Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα για ασθενείς με προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον μία προγενέστερη συστηματική θεραπεία στη μελέτη PATHFINDER**

| Παράμετρος αποτελεσματικότητας                                                                              | Συνολικά                                 | ASM                                    | SM-AHN                                   | MCL                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>ORR<sup>1</sup> σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια IWG-MRT-ECNM, n (%) (95% διάστημα εμπιστοσύνης)</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>Ανταπόκριση κατά κατηγορία τροποποιημένων κριτηρίων 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)                                  | 3 (30)                                  |
| <b>CI</b>                                                                                                   | 4 (9)                                    | 0                                      | 3 (10)                                   | 1 (10)                                  |
| <b>DOR<sup>2</sup> (μήνες), διάμεσος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)</b>                                        | <b>N = 28</b><br>NR<br>(ME, ME)          | <b>N = 5</b><br>NR<br>(ME, ME)         | <b>N = 19</b><br>NR<br>(ME, ME)          | <b>N = 4</b><br>NR<br>(ME, ME)          |
| <b>Ποσοστό DOR στους 12 μήνες, %</b>                                                                        | 100,0                                    | 100,0                                  | 100,0                                    | 100,0                                   |
| <b>Ποσοστό DOR στους 24 μήνες, %</b>                                                                        | 85,6                                     | ME                                     | 83,3                                     | ME                                      |
| <b>Χρόνος έως την ανταπόκριση (μήνες), διάμεσος (ελάχ., μέγ.)</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>Χρόνος έως την CR/CRh (μήνες), διάμεσος (ελάχ., μέγ.)</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>ME                      |

Συντομογραφίες: CI=κλινική βελτίωση, CR=πλήρης ύφεση, CRh=πλήρης ύφεση με μερική αποκατάσταση των περιφερικών μετρήσεων παραμέτρων, DOR=διάρκεια ανταπόκρισης, ME=μη εκτιμητέο, NR=δεν επιτεύχθηκε, ORR=ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, PR=μερική ύφεση

<sup>1</sup> Ως ORR, σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια IWG-MRT-ECNM, ορίζεται η επιτευχθείσα από τους ασθενείς CR, CRh, PR ή CI (CR + CRh + PR+CI)

<sup>2</sup> Εκτιμήθηκε από την ανάλυση Kaplan-Meier

Από τους ασθενείς υπό θεραπεία με anapritinib σε εναρκτήρια δόση 200 mg άπαξ ημερησίως μετά από τουλάχιστον μία προγενέστερη θεραπεία, το 83,1% των ασθενών είχε  $\geq 50\%$  μείωση των μαστοκυττάρων του μυελού των οστών με το 58,5% των ασθενών να έχουν πλήρη εξάλειψη των συσσωματωμάτων των μαστοκυττάρων του μυελού των οστών, το 88,1% των ασθενών είχε  $\geq 50\%$  μείωση της τρυπτάσης ορού με το 49,3% να έχει μειωμένη τρυπτάση ορού  $< 20$  ng/mL, το 68,7% των ασθενών είχε  $\geq 50\%$  μείωση του KIT D816V MAF στο αίμα και το 60,0% των ασθενών είχε  $\geq 35\%$  μείωση του όγκου του σπλήνα σε σχέση με την έναρξη.

Στην υποστηρικτική πολυκεντρική, μονού σκέλους, ανοικτής επισήμανσης μελέτη Φάσης 1 BLU-285-2101 (EXPLORER), το ORR σύμφωνα με τα κριτήρια mIWG-MRT-ECNM ήταν 73% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 39,0, 94,0) για 11 ασθενείς με AdvSM που είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον

μία προγενέστερη συστηματική θεραπεία και έλαβαν εναρκτήρια δόση των 200 mg του anapritinib άπαξ ημερησίως.

#### Κλινικές μελέτες ανώδυνης συστηματικής μαστοκυττάρωσης

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του anapritinib αξιολογήθηκαν στη μελέτη BLU-285-2203 (PIONEER), μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 3 μερών που διεξήχθη σε ενήλικες ασθενείς με ISM με συμπτώματα μέτριας έως βαριάς μορφής μη επαρκώς ρυθμισμένα με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα. Στο μέρος 2 (βασικό μέρος), οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν anapritinib στη συνιστώμενη δόση των 25 mg από στόματος άπαξ ημερησίως μαζί με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (141 ασθενείς) έναντι εικονικού φαρμάκου μαζί με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (71 ασθενείς). Το τυχαιοποιημένο τμήμα της μελέτης αποτελείτο από μια περίοδο 24 εβδομάδων. Το μέρος 3 της μελέτης BLU-285-2203 είναι υπό εξέλιξη.

Το πρωτεύον τελικό σημείο στο μέρος 2 ήταν η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 24 στη συνολική βαθμολογία συμπτωμάτων (TSS) βάσει μέτρησης με τη Φόρμα αξιολόγησης των συμπτωμάτων της ISM (ISM-SAF). Η φόρμα ISM-SAF είναι ένα εργαλείο αναφοράς εκβάσεων από τους ασθενείς, το οποίο αποτελείται από ένα ερωτηματολόγιο 12 σημείων σχεδιασμένο ειδικά για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ISM. Οι βαθμολογίες βαρύτητας που αναφέρονται από τους ασθενείς για τα 11 συμπτώματα της ISM (οστικό άλγος, κοιλιακό άλγος, ναυτία, κηλίδες, φαγούρα, ερυθρίαση, κόπωση, ζάλη, ομίχλη εγκεφάλου, κεφαλαλγία, διάρροια, 0 = καθόλου, 10 = χειρότερο δυνατό) αθροίζονται για να υπολογιστεί η TSS (εύρος 0-110), με τις υψηλότερες βαθμολογίες να αντιστοιχούν σε μεγαλύτερο φορτίο συμπτωμάτων. Το 12<sup>ο</sup> σημείο του ερωτηματολογίου αξιολογεί τον αριθμό των επεισοδίων διάρροιας.

Για τον σκοπό της μελέτης, οι εγγεγραμμένοι ασθενείς χρειάζονταν κατά τη διαλογή συνολική βαθμολογία συμπτωμάτων (TSS) από 28 και άνω. Οι ασθενείς χρειαζόταν να έχουν αποτύχει να σημειώσουν επαρκή έλεγχο των συμπτωμάτων για 1 ή περισσότερα από τα αρχικά συμπτώματα με τουλάχιστον 2 συμπτωματικές θεραπείες, όπως, ενδεικτικά, οι ακόλουθες: αντισταμινικά H1, αντισταμινικά H2, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, αναστολείς λευκοτριενίων, νατριούχος χρωμολίνη, κορτικοστεροειδή ή ομαλίζουμάμπη.

Πρόσθετα αναφερόμενα από τους ασθενείς βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών υπό θεραπεία με anapritinib που πέτυχαν μείωση  $\geq 50\%$  και  $\geq 30\%$  από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 24 στην TSS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ως βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας αναφέρθηκαν και αντικειμενικά μέτρα του φορτίου των μαστοκυττάρων, και περιλάμβαναν το ποσοστό των ασθενών με μείωση  $\geq 50\%$  από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 24 στην τρυπτάση ορού, το κλάσμα αλληλίων KIT D816V περιφερικού αίματος και τα μαστοκύτταρα του μυελού των οστών.

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης είχαν ως εξής: διάμεση ηλικία 51 ετών (εύρος: 18 έως 79 έτη), το 73% ήταν γυναίκες, το 80% ήταν λευκοί και το 94% είχαν μετάλλαξη KIT D816V. Κατά την έναρξη, η μέση TSS ήταν 50,93 (εύρος: 12,1 έως 104,4), το διάμεσο επίπεδο τρυπτάσης ορού ήταν 39,20 ng/mL (εύρος: 3,6 έως 501,6 ng/mL), το διάμεσο κλάσμα μεταλλαγμένων αλληλίων KIT D816V ήταν 0,32% βάσει ψηφιακής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης τεχνολογίας σταγονιδίων (ddPCR), και η διάμεση διήθηση των μαστοκυττάρων στον μυελό των οστών ήταν 7%.

Η πλειονότητα των ασθενών (99,5%) λάμβανε κατά την έναρξη συγχορηγούμενη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (διάμεση τιμή: 3 θεραπείες). Οι πιο συχνές θεραπείες ήταν τα αντισταμινικά H1 (98,1%), τα αντισταμινικά H2 (66%), οι αναστολείς λευκοτριενίων (34,9%) και η νατριούχος χρωμολίνη (32,1%).

Η θεραπεία με anapritinib κατέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις για όλα τα πρωτεύοντα και βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8. Μείωση στην TSS της φόρμας ISM-SAF και μέτρα φορτίου μαστοκυττάρων σε ασθενείς με ανώδυνη συστηματική μαστοκυττάρωση στη μελέτη PIONEER την εβδομάδα 24**

| Παράμετρος αποτελεσματικότητας                                                                                         | ΑΥΒΑΚΥΤ (25 mg άπαξ ημερησίως) + BSC<br>N = 141 | Εικονικό φάρμακο + BSC<br>N = 71 | Τιμή p μονόπλευρου ελέγχου |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| TSS της ISM-SAF                                                                                                        |                                                 |                                  |                            |
| Μέση μεταβολή στην TSS                                                                                                 |                                                 |                                  |                            |
| Μεταβολή από την αρχική τιμή (95% CI)                                                                                  | -15,58<br>(-18,61, -12,55)                      | -9,15<br>(-13,12, -5,18)         | 0,003                      |
| Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)                                                                               | -6,43*<br>(-10,90, -1,96)                       |                                  |                            |
| % των ασθενών που πέτυχαν μείωση ≥ 50% στην TSS (95% CI)                                                               | 25<br>(17,9, 32,8)                              | 10<br>(4,1, 19,3)                | 0,005                      |
| % των ασθενών που πέτυχαν μείωση ≥ 30% στην TSS (95% CI)                                                               | 45<br>(37,0, 54,0)                              | 30<br>(19,3, 41,6)               | 0,009                      |
| Μέτρα φορτίου μαστοκυττάρων                                                                                            |                                                 |                                  |                            |
| % των ασθενών με μείωση ≥ 50% στην τρυπτάση ορού (95% CI)                                                              | N = 141<br>54<br>(45,3, 62,3)                   | N = 71<br>0<br>(0,0, 5,1)        | < 0,0001                   |
| % των ασθενών με μείωση ≥ 50% στο κλάσμα αλληλίων KIT D816V περιφερικού αίματος ή με μη ανιχνεύσιμη μετάλλαξη (95% CI) | N = 118<br>68<br>(58,6, 76,1)                   | N = 63<br>6<br>(1,8, 15,5)       | < 0,0001                   |
| % των ασθενών με μείωση ≥ 50% στα μαστοκύτταρα του μυελού των οστών ή χωρίς συσσωματώματα (95% CI)                     | N = 106<br>53<br>(42,9, 62,6)                   | N = 57<br>23<br>(12,7, 35,8)     | < 0,0001                   |

Συντομογραφίες: BSC = βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ISM-SAF = φόρμα αξιολόγησης συμπτωμάτων ανώδυνης συστηματικής μαστοκυττάρωσης, TSS = συνολική βαθμολογία συμπτωμάτων

\* Η μείωση στην TSS είναι αποτέλεσμα μέσης μείωσης σε όλα τα επιμέρους συμπτώματα που συνιστούν την ISM-SAF.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του anapritinib αξιολογήθηκε σε μια ανοιχτής επισημάνσης επέκταση της μελέτης PIONEER σε ασθενείς που λάμβαναν 25 mg anapritinib (μέρος 3). Συνολικά, 201 ασθενείς μεταφέρθηκαν από το μέρος 2 στο μέρος 3 της μελέτης PIONEER. Οι ασθενείς υπό

θεραπεία με anapritinib από το μέρος 2 συνέχισαν να αναφέρουν βελτιώσεις στην TSS με την πάροδο του χρόνου έως περίπου τις 48 εβδομάδες (ημέρα 1 του κύκλου 7 στο μέρος 3) θεραπείας με μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στην TSS -18,05 μονάδων (95% CI -21,55, -14,56). Οι ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο από το μέρος 2 οι οποίοι έλαβαν anapritinib στο μέρος 3 ανέφεραν ουσιαστικές πρόσθετες μειώσεις στις βαθμολογίες TSS τους εντός των πρώτων 24 εβδομάδων θεραπείας (ημέρα 1 του κύκλου 7 στο μέρος 3) με συνολική μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στην TSS -19,71 μονάδων (95% CI -24,32, -15,11), που περιλάμβανε μια περαιτέρω μείωση 10,78 μονάδων από την αρχική τιμή του μέρους 3 ακριβώς πριν τη μετάβαση στο anapritinib.

### Ηλικιωμένος πληθυσμός

#### *Μη εξαιρέσιμος ή μεταστατικός GIST*

Το σαράντα δύο τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν AYVAKYT σε εναρκτήρια δόση των 300 mg και 400 mg άπαξ ημερησίως στη μελέτη NAVIGATOR ήταν 65 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χρήση του anapritinib σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω (8% (3 από τους 38)).

#### *Προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση*

Από τους 47 ασθενείς που έλαβαν το AYVAKYT σε εναρκτήρια δόση των 200 mg και οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον μία προγενέστερη συστηματική θεραπεία στη μελέτη PATHFINDER, ποσοστό 64% ήταν ηλικίας 65 ετών ή άνω, ενώ ποσοστό 21% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών ηλικίας  $\geq 65$  ετών και ασθενών ηλικίας  $< 65$  ετών.

#### *Ανώδυνη συστηματική μαστοκυττάρωση*

Από τους 141 ασθενείς με ISM που έλαβαν AYVAKYT στο μέρος 2 (βασικό μέρος) της μελέτης PIONEER, 9 (6%) ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, ενώ 1 ( $< 1\%$ ) ασθενής ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Δεν συμπεριλήφθηκε κανένας ασθενής ηλικίας άνω των 84 ετών. Συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών ηλικίας  $\geq 65$  ετών και ασθενών ηλικίας  $< 65$  ετών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AYVAKYT σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με υποτροπιάζον/ανθεκτικό συμπαγή όγκο που φέρει μεταλλάξεις είτε στο KIT είτε στο PDGFRA (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AYVAKYT σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη μαστοκυττάρωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά τη χορήγηση του anapritinib άπαξ ημερησίως, η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε σε 15 ημέρες.

#### Μη εξαιρέσιμος ή μεταστατικός GIST (δόση των 300 mg άπαξ ημερησίως)

Μετά από εφάπαξ δόση και επαναλαμβανόμενη χορήγηση του anapritinib, η συστηματική έκθεση του anapritinib ήταν ανάλογη της δόσης στο εύρος δόσεων από 30 έως 400 mg άπαξ ημερησίως σε

ασθενείς με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό GIST. Ο γεωμετρικός μέσος (CV%) της μέγιστης συγκέντρωσης ( $C_{max}$ ) σταθερής κατάστασης και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου ( $AUC_{0-tau}$ ) του anapritinib στα 300 mg άπαξ ημερησίως ήταν 813 ng/mL (52%) και 15400 h•ng/mL (48%), αντίστοιχα. Ο λόγος συσσώρευσης των γεωμετρικών μέσων μετά την επαναλαμβανόμενη δόση ήταν 3,1 προς 4,6.

#### Προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση (δόση 200 mg άπαξ ημερησίως)

Η  $C_{max}$  και AUC σταθερής κατάστασης του anapritinib αυξήθηκαν αναλογικά στο εύρος δόσεων από 30 mg έως 400 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με AdvSM. Ο γεωμετρικός μέσος σταθερής κατάστασης (CV%) των  $C_{max}$  και  $AUC_{0-24}$  του anapritinib στα 200 mg άπαξ ημερησίως ήταν 377 ng/mL (62%) και 6600 h•ng/mL (54%), αντίστοιχα. Ο λόγος συσσώρευσης των γεωμετρικών μέσων μετά την επαναλαμβανόμενη δόση (30-400 mg) ήταν 2,6 προς 5,8.

#### Ανώδυνη συστηματική μαστοκυττάρωση (δόση 25 mg άπαξ ημερησίως)

Η  $C_{max}$  και η AUC του anapritinib αυξήθηκαν αναλογικά στο εύρος δόσεων από 25 mg έως 100 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με ISM. Ο γεωμετρικός μέσος σταθερής κατάστασης (CV%) της  $C_{max}$  και της  $AUC_{0-24}$  του anapritinib στα 25 mg άπαξ ημερησίως ήταν 70,2 ng/mL (47,8%) και 1.330 h•ng/mL (49,5%), αντίστοιχα. Ο γεωμετρικός μέσος λόγος συσσώρευσης μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση ήταν 3,59.

#### Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσεων του anapritinib των 25 έως 400 mg, ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση ( $T_{max}$ ) κυμαινόταν από 2 έως 4 ώρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δεν έχει προσδιοριστεί. Η μέση από στόματος βιοδιαθεσιμότητα του anapritinib που εκτιμήθηκε με βάση τον πληθυσμό σε ασθενείς με GIST και AdvSM είναι 16% και 47% μικρότερη, αντίστοιχα, σε σύγκριση με εκείνη στους ασθενείς με ISM.

#### Επίδραση της τροφής

Η  $C_{max}$  και η  $AUC_{inf}$  του anapritinib αυξήθηκαν κατά 59% και 29%, αντίστοιχα, σε υγιή άτομα στα οποία χορηγήθηκε το anapritinib μετά από γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (περίπου 909 θερμίδες, 58 γραμμάρια υδατανθράκων, 56 γραμμάρια λιπαρών και 43 γραμμάρια πρωτεΐνης) σε σύγκριση με τη  $C_{max}$  και την  $AUC_{inf}$  μετά από ολονύκτια νηστεία.

#### Κατανομή

Το anapritinib προσδένεται κατά 98,8% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* και η πρόσδεση δεν είναι εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση. Ο λόγος του αίματος προς πλάσμα είναι 0,95. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής κεντρικού διαμερίσματος του anapritinib ( $V_c/F$ ) που εκτιμήθηκε με βάση τον πληθυσμό είναι 971 L με διάμεσο βάρος ισχνής μάζας σώματος 54 kg. Η διακύμανση του  $V_c/F$  μεταξύ ατόμων είναι 50,1%.

#### Βιομετασχηματισμός

*In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι ο οξειδωτικός μεταβολισμός του anapritinib γίνεται κυρίως με τη διαμεσολάβηση του CYP3A4, του CYP3A5 και σε μικρό βαθμό του CYP2C9. Οι σχετικές συνεισφορές των CYP2C9 και CYP3A στον *in vitro* μεταβολισμό του anapritinib ήταν 15,1% και 84,9%, αντίστοιχα. Ο σχηματισμός του γλυκουρονιδίου M690 καταλύεται κυρίως από το UGT1A3. Μετά από εφάπαξ δόση anapritinib των 310 mg περίπου (~100 μCi) [ $^{14}C$ ] σε υγιή άτομα, η οξείδωση, η γλυκουρονίδωση, η οξειδωτική απαμίνωση και η N-αλκυλίωση ήταν οι κύριες μεταβολικές οδοί. Το αμετάβλητο anapritinib (49%) και οι μεταβολίτες, το M690 (υδροξυγλυκουρονίδιο, 35%) και το M499 (οξειδωτική αποαμίνωση, 14%) ήταν τα κύρια κυκλοφορούντα ραδιοενεργά συστατικά. Μετά την από στόματος χορήγηση του anapritinib των 300 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς, η AUC σταθερής κατάστασης των συστατικών εναντιομερών M499, BLU111207 και BLU111208 είναι περίπου 35% και 42% της AUC του anapritinib. Σε μια δόση 25 mg άπαξ ημερησίως, ο λόγος μεταβολίτη προς μητρικό φάρμακο για την BLU111207 και την BLU111208 ήταν 10,3% και 17,5%

αντίστοιχα. Σε σύγκριση με το anapritinib ( $IC_{50} = 4 \text{ nM}$ ), τα εναντιομερή BLU111207 ( $IC_{50} = 41,8 \text{ nM}$ ) και το BLU111208 ( $IC_{50} = 12,4 \text{ nM}$ ) είναι 10,5 και 3,1 φορές λιγότερο ισχυρά, αντίστοιχα, έναντι του KIT D816V *in vitro*.

Οι *in vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι το anapritinib είναι ένας άμεσος αναστολέας του CYP3A4 και ένας χρονοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A4 σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις (βλ. παράγραφο 4.5). *In vitro*, το anapritinib δεν ανέστειλε τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6 σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις.

*In vitro*, σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις, η επαγωγή του CYP3A έγινε από το anapritinib (βλ. παράγραφο 4.5). *In vitro*, η επαγωγή του CYP1A2 ή CYP2B6 δεν έγινε από το anapritinib σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις.

### Αποβολή

Μετά από εφάπαξ δόσεις AYVAKYT σε ασθενείς με GIST, AdvSM και ISM, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής του anapritinib στο πλάσμα ήταν 32 έως 57 ώρες, 20 έως 39 ώρες και 38 έως 45 ώρες, αντίστοιχα.

Η μέση φαινόμενη κάθαρση (CL/F) του anapritinib που εκτιμήθηκε με βάση τον πληθυσμό είναι 16,9 L/h. Σε ασθενείς με AdvSM, η χρονοεξαρτώμενη CL/F την ημέρα 9 μειώθηκε σε 39,4% σε σύγκριση με τους ασθενείς με GIST και ISM. Η διακύμανση της CL/F μεταξύ ατόμων είναι 44,4%.

Μετά από εφάπαξ από στόματος δόση των 310 mg περίπου ( $\sim 100 \mu\text{Ci}$ ) [ $^{14}\text{C}$ ] του anapritinib σε υγιή άτομα, το 70% της ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 18% απεκκρίθηκε στα ούρα. Το αμετάβλητο anapritinib αντιπροσώπευε το 11% και το 0,23% της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης που απεκκρίνεται στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα.

### Επιδράσεις του anapritinib στις πρωτεΐνες μεταφοράς

*In vitro*, το anapritinib δεν είναι υπόστρωμα των P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K και BSEP σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις.

Το anapritinib είναι αναστολέας των P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K και BSEP *in vitro* (βλ. παράγραφο 4.5). *In vitro*, το anapritinib δεν ανέστειλε τα OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ή OCT2 σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις.

### Γαστρικό οξύ που μειώνει τις δραστηκές ουσίες

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων. Με βάση τόσο τις πληθυσμιακές όσο και τις μη διαμερισματικές φαρμακοκινητικές αναλύσεις, η επίδραση των παραγόντων μείωσης γαστρικού οξέος στη βιοδιαθεσιμότητα του anapritinib δεν είναι κλινικά συναφής.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η ηλικία (18-90 ετών), το σωματικό βάρος (40-156 kg), το φύλο και η συγκέντρωση αλβουμίνης δεν έχουν επίδραση στην έκθεση στο anapritinib. Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPI) όσον αφορά τη βιοδιαθεσιμότητα (F) και το βάρος ισχνής μάζας σώματος όσον αφορά τον εμφανή κεντρικό όγκο κατανομής ( $V_c/F$ ) προσδιορίστηκαν ως στατιστικά σημαντικές συμμεταβλητές που επηρεάζουν την έκθεση στο anapritinib. Η ισχνή μάζα σώματος (30 kg έως 80 kg) κατέδειξε μέτρια επίδραση στο  $C_{\max}$  σε σταθερή κατάσταση ( $\pm 5\%$ ), ενώ η ταυτόχρονη χρήση PPI οδήγησε σε  $\sim 19\%$  μείωση στο AUC και το  $C_{\max}$ . Αυτές οι μικρές επιδράσεις στην έκθεση δεν είναι κλινικά σημαντικές δεδομένης της φαρμακοκινητικής μεταβλητότητας ( $> 40\% \text{ CV}$ ) και δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική του anapritinib, παρόλο που ο χαμηλός αριθμός ασθενών της μαύρης ( $N = 27$ ) και ασιατικής ( $N = 26$ ) φυλής περιορίζει τα συμπεράσματα που μπορούν να εξαχθούν με βάση τη φυλή.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Καθώς η ηπατική αποβολή είναι μια μείζων οδός απέκκρισης για το anapritinib, η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις του anapritinib στο πλάσμα. Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, οι εκθέσεις στο anapritinib ήταν παρόμοιες σε 72 ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη εντός ανώτατου φυσιολογικού ορίου [ULN] και AST > ULN ή ολική χολερυθρίνη > 1 έως 1,5 φορές του ULN και AST οποιασδήποτε τιμής), 13 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 1,5 έως 3,0 φορές του ULN και AST οποιασδήποτε τιμής), και 402 ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (ολική χολερυθρίνη και AST εντός ULN). Σε μια κλινική μελέτη που διερευνούσε την επίδραση της βαριάς ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του anapritinib έπειτα από χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης 100 mg του anapritinib, η μέση AUC της ελεύθερης ουσίας ήταν 61% υψηλότερη στους συμμετέχοντες με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Γ κατά Child-Pugh) συγκριτικά με τους αντίστοιχους υγιείς συμμετέχοντες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Συνιστάται χαμηλότερη εναρκτήρια δόση σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, οι εκθέσεις στο anapritinib ήταν παρόμοιες σε 136 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 60-89 mL/min), 52 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 30-59 mL/min) και 298 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CLcr  $\geq$  90 mL/min), υποδηλώνοντας ότι δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική του anapritinib σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CLcr 15-29 mL/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (CLcr < 15 mL/min) δεν έχει μελετηθεί.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης

Παρουσιάστηκε αιμορραγία στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό σε σκύλους, σε δόσεις μεγαλύτερες από ή ίσες με 15 mg/kg/ημέρα (περίπου 9,0, 1,8 και 0,8 φορές την έκθεση του ανθρώπου με βάση την AUC σε δόση 25 mg, 200 mg και 300 mg άπαξ ημερησίως, αντίστοιχα), ενώ παρουσιάστηκε και οίδημα χοριοειδούς πλέγματος στον εγκέφαλο σε σκύλους, σε δόσεις μεγαλύτερες από ή ίσες με 7,5 mg/kg/ημέρα (περίπου 4,7, 1,0 και 0,4 φορές την έκθεση του ανθρώπου με βάση την AUC στην κλινική δόση των 25 mg, 200 mg και 300 mg άπαξ ημερησίως, αντίστοιχα). Οι αρουραίοι εκδήλωσαν σπασμούς, οι οποίοι ήταν δυνητικά δευτερεύοντες στην αναστολή του Nav 1.2 σε συστηματικές εκθέσεις  $\geq$  96, 12 και  $\geq$  8 φορές υψηλότερες από την έκθεση σε ασθενείς στην κλινική δόση των 25 mg, 200 mg και 300 mg άπαξ ημερησίως.

Σε μια τοξικολογική μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης 6 μηνών σε αρουραίους, οι αρουραίοι εκδήλωσαν αιμορραγική και κυστική εκφύλιση του ωχρού σωματίου των ωοθηκών και κοιλική βλεννοποίηση σε επίπεδα δόσης μεγαλύτερα από ή ίσα με 3 mg/kg/ημέρα με όρια έκθεσης 15, 3 και 1,3 φορές την έκθεση του ανθρώπου με βάση την AUC στα 25 mg, 200 mg και 300 mg, αντίστοιχα. Σε μια τοξικολογική μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης 9 μηνών σε σκύλους, παρατηρήθηκε υποσπερματογένεση (3/4 αρρενες) στην υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε, τα 5 mg/kg/ημέρα (5,7, 1,2 και < 1 φορές την έκθεση του ανθρώπου (AUC) σε δόση 25 mg, 200 mg και 300 mg, αντίστοιχα).

### Γονοτοξικότητα/καρκινογένεση

Το anapritinib δεν ήταν μεταλλαξιογόνο *in vitro* στον προσδιορισμό της ανάστροφης βακτηριακής μετάλλαξης (δοκιμή Ames). Ήταν θετικό στην *in vitro* δοκιμασία εκτροπής χρωμοσωμάτων σε καλλιεργημένα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος, αλλά αρνητικό για τους αρουραίους τόσο για τη δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού των οστών αρουραίου όσο και για τους προσδιορισμούς θραυσματοποίησης γενετικού υλικού (comet assays) του ήπατος με χρωμοσωμική βλάβη, και συνεπώς, γενικά μη γονοτοξικό. Η ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση του anapritinib αξιολογήθηκε σε μια μελέτη 6 μηνών σε διαγονιδιακούς ποντικούς όπου επισημάνθηκε υψηλότερη επίπτωση

χαμηλότερης κυτταροβρίθειας του φλοιού του θύμου σε δόσεις 10 και 20 mg/kg/ημέρα. Μια μακροχρόνια μελέτη καρκινογένεσης με το anapritinib είναι υπό εξέλιξη.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη

Διεξήχθη μια αποκλειστική συνδυασμένη μελέτη γονιμότητας σε αρρενες και θήλεα και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους σε από στόματος δόσεις anapritinib των 3, 10 και 30 mg/kg/ημέρα για αρρενες και 3, 10 και 20 mg/kg/ημέρα για θήλεα. Δεν παρατηρήθηκαν άμεσες επιδράσεις στη γονιμότητα αρρένων ή θηλέων στα υψηλότερα επίπεδα δόσης που δοκιμάστηκαν σε αυτήν τη μελέτη (100,8 και 62,6 φορές την έκθεση του ανθρώπου (AUC) στα 25 mg, 20,3 και 9,5 φορές την έκθεση του ανθρώπου (AUC) στα 200 mg και 8,7 και 4,1 φορές την έκθεση του ανθρώπου (AUC) στα 300 mg).

Το anapritinib κατανεμήθηκε στα σπερματικά υγρά σε συγκέντρωση έως 0,1 φορές αυτής που ανευρίσκεται στο ανθρώπινο πλάσμα στα 25 mg. Υπήρξε αύξηση στην προεμφυτευτική απώλεια και στις πρώιμες εμβρυϊκές απορροφήσεις με όρια έκθεσης 15, 3 και 1,3 φορές την έκθεση στον άνθρωπο (AUC) στις κλινικές δόσεις των 25 mg, 200 mg και 300 mg, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε μείωση στην παραγωγή σπέρματος και στο σχετικό βάρος των όρχεων σε αρρενες αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε anapritinib σε έκθεση 7 και 30 φορές, 1 και 5 φορές, και 0,6 και 3 φορές τις δόσεις 25 mg, 200 mg και 300 mg για τον άνθρωπο, αντίστοιχα.

Σε μια μελέτη τοξικότητας κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους, το anapritinib επέδειξε εμβρυοτοξικές και τερατογόνες επιδράσεις (μειώσεις στο σωματικό βάρος και τη βιωσιμότητα των εμβρύων και αυξήσεις στις σπλαχνικές και σκελετικές δυσπλασίες). Η από στόματος χορήγηση του anapritinib κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης ήταν τερατογόνος και εμβρυοτοξική στους αρουραίους, σε έκθεση περίπου 31,4, 6,3 και 2,7 φορές την έκθεση στον άνθρωπο (AUC) στη δόση των 25 mg, 200 mg και 300 mg, αντίστοιχα.

#### Μελέτες φωτοτοξικότητας

Μια *in vitro* μελέτη φωτοτοξικότητας σε ινοβλάστες ποντικού 3T3 καθώς και μια μελέτη φωτοτοξικότητας σε μελαχρωστικούς αρουραίους κατέδειξαν ότι το anapritinib έχει μικρή πιθανότητα φωτοτοξικότητας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας δισκίου*

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Κοποβιδόνη

Νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη

Μαγνήσιο στεατικό

*Επικάλυψη δισκίου*

Τάλκης

Μακρογόλη 3350

Πολυβινυλαλκοόλη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

*Μελάνη εκτύπωσης (μόνο για επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 100 mg, 200 mg και 300 mg)*

Κόμμεα λάκκας 45% (20% εστεροποιημένα) σε αιθανόλη

Κυανό FCF (E133)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο, μέλαν (E172)

Προπυλενογλυκόλη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφάλειας για παιδιά (πολυπροπυλένιο) με επικάλυψη από φύλλο αλουμινίου επαγωγικής σφράγισης (φύλλο αλουμινίου με θερμοκόλληση και επικάλυψη της πίσω πλευράς από χάρτινο πολτό) και αποξηραντικό σε δοχείο.

Κάθε χάρτινη συσκευασία περιέχει μία φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΑΥΒΑΚΥΤ 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/20/1473/004

ΑΥΒΑΚΥΤ 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/20/1473/005

ΑΥΒΑΚΥΤ 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EE/1/20/1473/001

ΑΥΒΑΚΥΤ 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/20/1473/002

ΑΥΒΑΚΥΤ 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/20/1473/003

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Σεπτεμβρίου 2020

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Ιουλίου 2023

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

| <b>Περιγραφή</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Προκειμένου να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του anapritinib στη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μη εξαιρεσιμο ή μεταστατικό GIST που φέρει τη μετάλλαξη PDGFRA D842V, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα μια μελέτης παρατήρησης της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμο ή μεταστατικό GIST με μετάλλαξη PDGFRA D842V. | 1 <sup>ο</sup> τρίμηνο 2027   |

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ ΤΩΝ 25 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΑΥΒΑΚΥΤ 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
avapritinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg του avapritinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μην καταπίνετε το δοχείο με το αποξηραντικό που βρίσκεται στη φιάλη.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1473/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΑΥΒΑΚΥΤ 25 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ – ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 25 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΑΥΒΑΚΥΤ 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
avapritinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg avapritinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μην καταπίνετε το δοχείο αποξηραντικού που υπάρχει μέσα στη φιάλη.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1473/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ ΤΩΝ 50 MG****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΑΥΒΑΚΥΤ 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
avapritinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg του avapritinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ****4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μην καταπίνετε το δοχείο με το αποξηραντικό που βρίσκεται στη φιάλη.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)****8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ****10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1473/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΑΥΒΑΚΥΤ 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ – ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 50 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΑΥΒΑΚΥΤ 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
avapritinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg avapritinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μην καταπίνετε το δοχείο αποξηραντικού που υπάρχει μέσα στη φιάλη.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1473/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ ΤΩΝ 100 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΑΥΒΑΚΥΤ 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
avapritinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg του avapritinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μην καταπίνετε το δοχείο με το αποξηραντικό που βρίσκεται στη φιάλη.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1473/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΑΥΒΑΚΥΤ 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ – ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 100 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΑΥΒΑΚΥΤ 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
avapritinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg avapritinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μην καταπίνετε το δοχείο αποξηραντικού που υπάρχει μέσα στη φιάλη.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1473/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ ΤΩΝ 200 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΑΥΒΑΚΥΤ 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
avapritinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg του avapritinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μην καταπιείτε το δοχείο με το αποξηραντικό που βρίσκεται στη φιάλη.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1473/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΑΥΒΑΚΥΤ 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ – ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 200 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΑΥΒΑΚΥΤ 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
avapritinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg avapritinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μην καταπίνετε το δοχείο αποξηραντικού που υπάρχει μέσα στη φιάλη.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ</b> |
|---------------------------------------------------------------|

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

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ</b> |
|-------------------------------------------|

EU/1/20/1473/002

|                             |
|-----------------------------|
| <b>13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ</b> |
|-----------------------------|

Παρτίδα

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ</b> |
|-------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ</b> |
|---------------------------|

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE</b> |
|-----------------------------------|

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ ΤΩΝ 300 MG****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΑΥΒΑΚΥΤ 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
avapritinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg του avapritinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ****4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μην καταπιείτε το δοχείο με το αποξηραντικό που βρίσκεται στη φιάλη.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)****8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ****10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1473/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΑΥΒΑΚΥΤ 300 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ – ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 300 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΑΥΒΑΚΥΤ 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
avapritinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg avapritinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μην καταπίνετε το δοχείο αποξηραντικού που υπάρχει μέσα στη φιάλη.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1473/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### ΑΥΒΑΚΥΤ 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία avapritinib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το ΑΥΒΑΚΥΤ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το ΑΥΒΑΚΥΤ
3. Πώς να πάρετε το ΑΥΒΑΚΥΤ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ΑΥΒΑΚΥΤ
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το ΑΥΒΑΚΥΤ και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το ΑΥΒΑΚΥΤ

Το ΑΥΒΑΚΥΤ είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία avapritinib.

##### Ποια είναι η χρήση του ΑΥΒΑΚΥΤ

Το ΑΥΒΑΚΥΤ χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία της επιθετικής συστηματικής μαστοκυττάρωσης (ASM), της συστηματικής μαστοκυττάρωσης με συσχετιζόμενο αιματολογικό νεόπλασμα (SM-AHN) ή της λευχαιμίας εκ μαστοκυττάρων (MCL), μετά από τουλάχιστον μία συστηματική θεραπεία. Πρόκειται για διαταραχές κατά τις οποίες το σώμα παράγει πάρα πολλά μαστοκύτταρα, έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων. Τα συμπτώματα προκαλούνται όταν πάρα πολλά μαστοκύτταρα εισέρχονται σε διάφορα όργανα του σώματος, όπως το ήπαρ, ο μυελός των οστών ή ο σπλήνας. Αυτά τα μαστοκύτταρα απελευθερώνουν επίσης ουσίες, όπως η ισταμίνη, η οποία προκαλεί διάφορα συμπτώματα που μπορεί να έχετε, καθώς και βλάβη στα προσβεβλημένα όργανα. Οι ASM, SM-AHN και MCL αναφέρονται συλλογικά ως προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση (AdvSM).

Το ΑΥΒΑΚΥΤ χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων με ανώδυνη συστηματική μαστοκυττάρωση (ISM) με συμπτώματα μέτριας έως βαριάς μορφής που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη συμπτωματική θεραπεία. Πρόκειται για μια διαταραχή κατά την οποία το σώμα σας παράγει πολλά μη φυσιολογικά μαστοκύτταρα. Τα μαστοκύτταρα είναι τα λευκά αιμοσφαίρια που ευθύνονται για τις αλλεργικές αντιδράσεις. Αυτά τα κύτταρα μπορεί να βρίσκονται σε οποιονδήποτε ιστό στο σώμα σας, αλλά συχνά εντοπίζονται στο δέρμα, τα έντερα και τον μυελό των οστών. Αυτά τα μη φυσιολογικά μαστοκύτταρα μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα όπως αλλεργικές αντιδράσεις βαριάς μορφής, διάρροια, εξάνθημα και δυσκολία στη σκέψη.

## Πώς δρα το AYVAKYT

Το AYVAKYT διακόπτει τη δραστηριότητα μιας ομάδας πρωτεϊνών στον οργανισμό που ονομάζονται κινάσες. Τα μαστοκύτταρα σε ασθενείς με AdvSM και ISM έχουν συνήθως αλλαγές (μεταλλάξεις) στα γονίδια που εμπλέκονται στην παραγωγή συγκεκριμένων κινασών που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την εξάπλωση αυτών των κυττάρων.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς λειτουργεί το AYVAKYT ή γιατί σας έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το AYVAKYT

### Μην πάρετε το AYVAKYT:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο anapritinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το AYVAKYT:

- **εάν έχετε υποστεί αγγειακό ανεύρυσμα** (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος ενός αιμοφόρου αγγείου) ή **αιμορραγία στον εγκέφαλό σας** τον τελευταίο χρόνο.
- **εάν έχετε χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων.**
- **εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο που αραιώνει το αίμα για να αποτραπούν οι θρόμβοι του αίματος, όπως βαρφαρίνη ή φαινοπροκουμόνη.**

Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί με αυτό το φάρμακο:

- Ενδέχεται να εμφανίσετε συμπτώματα όπως **βαριάς μορφής πονοκέφαλο, προβλήματα όρασης, βαριάς μορφής υπνηλία ή βαριάς μορφής αδυναμία στη μία πλευρά του σώματός σας (σημεία αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας)**. Εάν συμβούν αυτά, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας και διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία. Για ασθενείς με AdvSM, ο γιατρός σας θα αξιολογήσει τις τιμές αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της θεραπείας και θα τις παρακολουθεί όπως απαιτείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anapritinib.
- Η θεραπεία με αυτό το φάρμακο ενδέχεται να οδηγήσει σε **μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας** σε ασθενείς με AdvSM. Το anapritinib μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα όπως στο στομάχι, το ορθό ή το έντερο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε προβλήματα αιμορραγίας. Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το anapritinib, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να κάνει εξετάσεις αίματος. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, εάν εμφανίσετε τα ακόλουθα συμπτώματα: αίμα στα κόπρανα ή μαύρα κόπρανα, πόνο στο στομάχι, βήχα/εμετό με αίμα.
- Μπορεί επίσης να αναπτύξετε **απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (σημεία επίδρασης στις γνωστικές λειτουργίες)**. Το anapritinib μπορεί μερικές φορές να αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο σκέφτεστε και το πώς θυμάστε τις πληροφορίες. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας σε περίπτωση που αντιμετωπίσετε αυτά τα συμπτώματα ή σε περίπτωση που κάποιο μέλος της οικογένειας, ο φροντιστής ή κάποιος που σας γνωρίζει παρατηρήσει ότι αρχίζετε να ξεχνάτε ή να είστε σε σύγχυση.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας **εάν αυξηθεί το βάρος σας πολύ γρήγορα, εάν παρουσιάσετε πρήξιμο στο πρόσωπο ή στα άκρα σας, εάν έχετε δυσκολία στην αναπνοή ή έχετε δύσπνοια**. Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει κατακράτηση νερού από τον οργανισμό σας (μπορεί να παρουσιαστεί έντονη κατακράτηση υγρών σε ασθενείς με AdvSM).
- Το anapritinib ενδέχεται να προκαλέσει **ανωμαλία του καρδιακού σας ρυθμού**. Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει εξετάσεις για να αξιολογήσει αυτά τα προβλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το anapritinib. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν αισθάνεστε ζάλη, λιποθυμία ή έχετε μη φυσιολογικούς σφυγμούς, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- Ενδέχεται να εμφανίσετε **βαριάς μορφής προβλήματα στο στομάχι και στο έντερο (διάρροια, ναυτία και εμετό)** εάν έχετε AdvSM. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα.

- Ενδέχεται να εμφανίσετε **μεγαλύτερη ευαισθησία στον ήλιο**, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Είναι σημαντικό να καλύπτετε τις περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο και να χρησιμοποιείτε αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας (SPF).

Ενώ λαμβάνετε το anapritinib, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και θα σας ζυγίζει τακτικά, εάν έχετε AdvSM.

Βλέπε παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το AYVAKYT δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και AYVAKYT**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το AYVAKYT ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο δράσης άλλων φαρμάκων και ορισμένα άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης αυτού του φαρμάκου.

### **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το AYVAKYT, εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:**

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να αυξήσουν τις επιδράσεις του anapritinib και ενδέχεται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειές του:

- Μποσεπρεβίρη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C
- Κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV/AIDS
- Κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τελθρομυκίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- Ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, βορικοναζόλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σοβαρών μυκητιασικών λοιμώξεων
- Κονιβαπτάνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία χαμηλών επιπέδων νατρίου στο αίμα (υπονατριαιμία)

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να μειώσουν τις επιδράσεις του anapritinib:

- Ριφαμπικίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και ορισμένων άλλων βακτηριακών λοιμώξεων
- Καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φωσφεντοΐνη, πριμιδόνη, φαινοβαρβιτάλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας
- Βαλσαμόχορτο (*hypericum perforatum*) – φυτικό φαρμακευτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης
- Βοσεντάνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης
- Εφαβιρένζη και ετραβιρίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV/AIDS
- Μονταφινίλη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαταραχών του ύπνου
- Νταμπραφενίμπη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων
- Ναφκυλλίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων
- Δεξαμεθαζόνη – χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής

Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα ακόλουθα φάρμακα ή να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους:

- Αλφεντανίλη – χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του πόνου κατά τη διάρκεια εγχειρήσεων και ιατρικών επεμβάσεων
- Αταζαναβίρη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV/AIDS
- Μιδαζολάμη – χρησιμοποιείται για αναισθησία, καταστολή ή μείωση του άγχους
- Συμβαστατίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία υψηλών επιπέδων χοληστερόλης
- Σιρόλιμους, τακρόλιμους – χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος οργάνων

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

### **Το ΑΥΒΑΚΥΤ με τροφή και ποτό**

Δεν πρέπει να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ή να τρώτε γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΑΥΒΑΚΥΤ.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

#### Κύηση

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο, καθώς ενδέχεται να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του ΑΥΒΑΚΥΤ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει εάν είστε έγκυος, πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης που μπορεί να είναι κατάλληλες για εσάς.

#### Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Δεν είναι γνωστό εάν το ΑΥΒΑΚΥΤ περνά στο μητρικό γάλα. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Συζητήστε με τον γιατρό σας για τον καλύτερο τρόπο σίτισης του μωρού σας κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

#### Γονιμότητα

Το ΑΥΒΑΚΥΤ μπορεί να προκαλέσει προβλήματα γονιμότητας σε άνδρες και γυναίκες. Εάν αυτό σας ανησυχεί, συζητήστε το με τον γιατρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το ΑΥΒΑΚΥΤ ενδέχεται να προκαλέσει συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητά σας να συγκεντρωθείτε και να αντιδράσετε (βλ. παράγραφο 4). Επομένως, το ΑΥΒΑΚΥΤ ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν οδηγείτε αυτοκίνητο ή χειρίζεστε μηχανήματα, αν έχετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Το ΑΥΒΑΚΥΤ περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το ΑΥΒΑΚΥΤ**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Ποια περιεκτικότητα του ΑΥΒΑΚΥΤ να χρησιμοποιήσετε**

Η συνιστώμενη δόση του ΑΥΒΑΚΥΤ θα εξαρτηθεί από την ασθένεια – δείτε παρακάτω.

Το ΑΥΒΑΚΥΤ διατίθεται σε δισκία διαφορετικών περιεκτικοτήτων. Οι περιεκτικότητες είναι 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg και 300 mg. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για την περιεκτικότητα και τον αριθμό των δισκίων που θα πρέπει να πάρετε:

### **Θεραπεία της AdvSM**

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg από το στόμα μία φορά την ημέρα.

### **Θεραπεία της ISM**

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg από το στόμα μία φορά την ημέρα.

Αν έχετε προβλήματα στο συκώτι, ο γιατρός σας μπορεί να σας ξεκινήσει από μια χαμηλότερη δόση του AYVAKYT.

Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας, να σταματήσει προσωρινά ή να διακόψει οριστικά τη θεραπεία. Μην αλλάξετε τη δόση σας και μην σταματήσετε να παίρνετε το AYVAKYT, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Να καταπίνετε το/τα δισκίο(α) AYVAKYT ολόκληρο(α) με ένα ποτήρι νερό, με άδειο στομάχι. Μην τρώτε για τουλάχιστον 2 ώρες πριν και τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη λήψη του AYVAKYT.

Εάν κάνετε έμετο μετά τη λήψη μιας δόσης AYVAKYT, μην πάρετε επιπλέον δόση. Πάρτε την επόμενη δόση σας στην προγραμματισμένη της ώρα.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση AYVAKYT από την κανονική**

Εάν έχετε πάρει κατά λάθος πάρα πολλά δισκία, μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική βοήθεια.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το AYVAKYT**

Εάν παραλείψετε μια δόση του AYVAKYT, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση σας πρέπει να ληφθεί εντός 8 ωρών. Πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση εντός 8 ωρών για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με AdvSM**

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από τα ακόλουθα** (βλ. επίσης παράγραφο 2.):

- βαριάς μορφής πονοκέφαλο, προβλήματα όρασης, βαριάς μορφής υπνηλία ή βαριάς μορφής αδυναμία στη μία πλευρά του σώματός σας (σημεία αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας)
- απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (σημεία επίδρασης στις γνωστικές λειτουργίες)

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με AdvSM μπορεί να περιλαμβάνουν**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αλλοιωμένη γεύση
- απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες)
- διάρροια
- ναυτία, αναγούλα και εμετός
- αλλαγή στο χρώμα των μαλλιών
- πρήξιμο (π.χ. πόδια, αστράγαλο, πρόσωπο, μάτι, άρθρωση)
- κούραση
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν χαμηλό αριθμό των αιμοσφαιρίων που συσχετίζεται συχνά με εύκολο μελάνιασμα ή αιμορραγία
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μείωση στα ερυθρά αιμοσφαίρια (αναιμία) και στα λευκά αιμοσφαίρια

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πονοκέφαλος
- ζάλη
- μειωμένη αίσθηση, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αυξημένη ευαισθησία στον πόνο σε χέρια και πόδια
- αιμορραγία στον εγκέφαλό σας
- αυξημένη παραγωγή δακρύων
- αιμορραγία από τη μύτη
- δύσπνοια
- καούρα
- αυξημένο υγρό στην κοιλιά
- ξηρότητα που επηρεάζει τα μάτια, τα χείλη, το στόμα και το δέρμα
- δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός (αέρια)
- πόνος στην κοιλιά
- γαστρεντερική αιμορραγία
- εξάνθημα
- τριχόπτωση
- πόνος
- αύξηση βάρους
- αλλαγές στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς
- μελάνιασμα
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένη καταπόνηση του ήπατος και υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης, μιας ουσίας που παράγεται από το ήπαρ

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- υγρό γύρω από την καρδιά
- κοκκινίλα ή φαγούρα στο δέρμα
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μειωμένη νεφρική λειτουργία

**Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με ISM μπορεί να περιλαμβάνουν**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- διόγκωση των χεριών και των ποδιών

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πρόβλημα με τον ύπνο (αϋπνία)
- έξαψη
- κοκκινίλα ή φαγούρα στο δέρμα
- διόγκωση του προσώπου
- εξέταση αίματος που δείχνει επίδραση στα οστά (αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το ΑΥΒΑΚΥΤ**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της φιάλης και στην εξωτερική συσκευασία μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η φιάλη είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημάδια παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το AYBAKYT**

- Η δραστική ουσία είναι το anapritinib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg του anapritinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - Ο πυρήνας του δισκίου περιέχει: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κοποβιδόνη, νατριούχο καρμελλόζη διασταυρούμενη και μαγνήσιο στεατικό (βλ. παράγραφο 2 «Το AYBAKYT περιέχει νάτριο»).
  - Η επικάλυψη του δισκίου περιέχει: τάλκη, μακρογόλη 3350, πολυβινυλαλκοόλη και τιτανίου διοξείδιο (E171).

### **Εμφάνιση του AYBAKYT και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του AYBAKYT 25 mg είναι στρογγυλά, λευκά δισκία διαμέτρου 5 mm, με ανάγλυφη την ένδειξη «BLU» στη μία πλευρά και «25» στην άλλη.

Το AYBAKYT παρέχεται σε φιάλη που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε χάρτινη συσκευασία περιέχει μία φιάλη.

Διατηρείτε το δοχείο αποξηραντικού μέσα στη φιάλη.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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 M.A.E  
Τηλ: +30 214 444 9670

### **Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### AYVAKYT 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία avapritinib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το AYVAKYT και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το AYVAKYT
3. Πώς να πάρετε το AYVAKYT
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το AYVAKYT
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το AYVAKYT και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το AYVAKYT

Το AYVAKYT είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία avapritinib.

##### Ποια είναι η χρήση του AYVAKYT

Το AYVAKYT χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία της επιθετικής συστηματικής μαστοκυττάρωσης (ASM), της συστηματικής μαστοκυττάρωσης με συσχετιζόμενο αιματολογικό νεόπλασμα (SM-AHN) ή της λευχαιμίας εκ μαστοκυττάρων (MCL), μετά από τουλάχιστον μία συστηματική θεραπεία. Πρόκειται για διαταραχές κατά τις οποίες το σώμα παράγει πάρα πολλά μαστοκύτταρα, έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων. Τα συμπτώματα προκαλούνται όταν πάρα πολλά μαστοκύτταρα εισέρχονται σε διάφορα όργανα του σώματος, όπως το ήπαρ, ο μυελός των οστών ή ο σπλήνας. Αυτά τα μαστοκύτταρα απελευθερώνουν επίσης ουσίες, όπως η ισταμίνη, η οποία προκαλεί διάφορα συμπτώματα που μπορεί να έχετε, καθώς και βλάβη στα προσβεβλημένα όργανα.

Οι ASM, SM-AHN και MCL αναφέρονται συλλογικά ως προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση (AdvSM).

##### Πώς δρα το AYVAKYT

Το AYVAKYT διακόπτει τη δραστηριότητα μιας ομάδας πρωτεϊνών στον οργανισμό που ονομάζονται κινάσες. Τα μαστοκύτταρα σε ασθενείς με AdvSM έχουν συνήθως αλλαγές (μεταλλάξεις) στα γονίδια που εμπλέκονται στην παραγωγή συγκεκριμένων κινασών που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την εξάπλωση αυτών των κυττάρων.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς λειτουργεί το AYVAKYT ή γιατί σας έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το AYVAKYT

### Μην πάρετε το AYVAKYT:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο anapritinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το AYVAKYT:

- **εάν έχετε υποστεί αγγειακό ανεύρυσμα** (διόγκωση και εξασθένιση του τοιχώματος ενός αιμοφόρου αγγείου) ή **αιμορραγία στον εγκέφαλό σας** τον τελευταίο χρόνο.
- **εάν έχετε χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων.**
- **εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο που αραιώνει το αίμα για να αποτραπούν οι θρόμβοι του αίματος, όπως βαρφαρίνη ή φαινπροκουμόνη.**

Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί με αυτό το φάρμακο:

- Ενδέχεται να εμφανίσετε συμπτώματα όπως **βαριάς μορφής πονοκέφαλο, προβλήματα όρασης, βαριάς μορφής υπνηλία ή βαριάς μορφής αδυναμία στη μία πλευρά του σώματός σας (σημεία αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας)**. Εάν συμβούν αυτά, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας και διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία. Για ασθενείς με AdvSM, ο γιατρός σας θα αξιολογήσει τις τιμές αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της θεραπείας και θα τις παρακολουθεί όπως απαιτείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anapritinib.
- Η θεραπεία με αυτό το φάρμακο ενδέχεται να οδηγήσει σε **μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας**. Το anapritinib μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα όπως στο στομάχι, το ορθό ή το έντερο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε προβλήματα αιμορραγίας. Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το anapritinib, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να κάνει εξετάσεις αίματος. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, εάν εμφανίσετε τα ακόλουθα συμπτώματα: αίμα στα κόπρανα ή μαύρα κόπρανα, πόνο στο στομάχι, βήχα/εμετό με αίμα.
- Μπορεί επίσης να αναπτύξετε **απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (σημεία επίδρασης στις γνωστικές λειτουργίες)**. Το anapritinib μπορεί μερικές φορές να αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο σκέφτεστε και το πώς θυμάστε τις πληροφορίες. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας σε περίπτωση που αντιμετωπίσετε αυτά τα συμπτώματα ή σε περίπτωση που κάποιο μέλος της οικογένειας, ο φροντιστής ή κάποιος που σας γνωρίζει παρατηρήσει ότι αρχίζετε να ξεχνάτε ή να είστε σε σύγχυση.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας **εάν αυξηθεί το βάρος σας πολύ γρήγορα, εάν παρουσιάσετε πρήξιμο στο πρόσωπο ή στα άκρα σας, εάν έχετε δυσκολία στην αναπνοή ή έχετε δύσπνοια**. Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει κατακράτηση νερού από τον οργανισμό σας (έντονη κατακράτηση υγρών).
- Το anapritinib ενδέχεται να προκαλέσει **ανωμαλία του καρδιακού σας ρυθμού**. Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει εξετάσεις για να αξιολογήσει αυτά τα προβλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το anapritinib. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν αισθάνεστε ζάλη, λιποθυμία ή έχετε μη φυσιολογικούς σφυγμούς, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- Ενδέχεται να εμφανίσετε **βαριάς μορφής προβλήματα στο στομάχι και στο έντερο (διάρροια, ναυτία και εμετό)**. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα.
- Ενδέχεται να εμφανίσετε **μεγαλύτερη ευαισθησία στον ήλιο**, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Είναι σημαντικό να καλύπτετε τις περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο και να χρησιμοποιείτε αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας (SPF).

Ενώ λαμβάνετε το anapritinib, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος. Θα ζυγίζετε επίσης τακτικά.

Βλέπε παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Το ΑΥΒΑΚΥΤ δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

## **Άλλα φάρμακα και ΑΥΒΑΚΥΤ**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το ΑΥΒΑΚΥΤ ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο δράσης άλλων φαρμάκων και ορισμένα άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης αυτού του φαρμάκου.

## **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το ΑΥΒΑΚΥΤ, εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:**

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να αυξήσουν τις επιδράσεις του anapritinib και ενδέχεται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειές του:

- Μποσεπρεβίρη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C
- Κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV/AIDS
- Κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- Ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, βορικοναζόλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σοβαρών μυκητιασικών λοιμώξεων
- Κονιβαπτάνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία χαμηλών επιπέδων νατρίου στο αίμα (υπονατριαιμία)

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να μειώσουν τις επιδράσεις του anapritinib:

- Ριφαμικίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και ορισμένων άλλων βακτηριακών λοιμώξεων
- Καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φωσφενυτοΐνη, πριμιδόνη, φαινοβαρβιτάλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας
- Βαλσαμόχορτο (*hypericum perforatum*) – φυτικό φαρμακευτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης
- Βοσεντάνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης
- Εφαβιρένζη και ετραβιρίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV/AIDS
- Μονταφινίλη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαταραχών του ύπνου
- Νταμπραφενίμπη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων
- Ναφκιλλίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων
- Δεξαμεθαζόνη – χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής

Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα ακόλουθα φάρμακα ή να αυξήσει τις παρενέργειές τους:

- Αλφεντανίλη – χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του πόνου κατά τη διάρκεια εγχειρήσεων και ιατρικών επεμβάσεων
- Αταζαναβίρη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV/AIDS
- Μιδαζολάμη – χρησιμοποιείται για αναισθησία, καταστολή ή μείωση του άγχους
- Συμβαστατίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία υψηλών επιπέδων χοληστερόλης
- Σιρόλιμους, τακρόλιμους – χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος οργάνων

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

## **Το ΑΥΒΑΚΥΤ με τροφή και ποτό**

Δεν πρέπει να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ή να τρώτε γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΑΥΒΑΚΥΤ.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

#### Κύηση

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο, καθώς ενδέχεται να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του ΑΥΒΑΚΥΤ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει εάν είστε έγκυος, πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης που μπορεί να είναι κατάλληλες για εσάς.

#### Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Δεν είναι γνωστό εάν το ΑΥΒΑΚΥΤ περνά στο μητρικό γάλα. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Συζητήστε με τον γιατρό σας για τον καλύτερο τρόπο σίτισης του μωρού σας κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

#### Γονιμότητα

Το ΑΥΒΑΚΥΤ μπορεί να προκαλέσει προβλήματα γονιμότητας σε άνδρες και γυναίκες. Εάν αυτό σας ανησυχεί, συζητήστε το με τον γιατρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το ΑΥΒΑΚΥΤ ενδέχεται να προκαλέσει συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητά σας να συγκεντρωθείτε και να αντιδράσετε (βλ. παράγραφο 4). Επομένως, το ΑΥΒΑΚΥΤ ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν οδηγείτε αυτοκίνητο ή χειρίζεστε μηχανήματα, αν έχετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Το ΑΥΒΑΚΥΤ περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το ΑΥΒΑΚΥΤ**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Ποια περιεκτικότητα του ΑΥΒΑΚΥΤ να χρησιμοποιήσετε**

Η συνιστώμενη δόση του ΑΥΒΑΚΥΤ θα εξαρτηθεί από την ασθένεια – δείτε παρακάτω. Το ΑΥΒΑΚΥΤ διατίθεται σε δισκία διαφορετικών περιεκτικοτήτων. Οι περιεκτικότητες είναι 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg και 300 mg. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για την περιεκτικότητα και τον αριθμό των δισκίων που θα πρέπει να πάρετε:

#### **Θεραπεία της AdvSM**

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg από το στόμα μία φορά την ημέρα.

Αν έχετε προβλήματα στο συκώτι, ο γιατρός σας μπορεί να σας ξεκινήσει από μια χαμηλότερη δόση του ΑΥΒΑΚΥΤ.

Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας, να σταματήσει προσωρινά ή να διακόψει οριστικά τη θεραπεία. Μην αλλάξετε τη δόση σας και μην σταματήσετε να παίρνετε το ΑΥΒΑΚΥΤ, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Να καταπίνετε το/τα δισκίο(α) ΑΥΒΑΚΥΤ ολόκληρο(α) με ένα ποτήρι νερό, με άδειο στομάχι. Μην τρώτε για τουλάχιστον 2 ώρες πριν και τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη λήψη του ΑΥΒΑΚΥΤ.

Εάν κάνετε έμετο μετά τη λήψη μιας δόσης ΑΥΒΑΚΥΤ, μην πάρετε επιπλέον δόση. Πάρτε την επόμενη δόση σας στην προγραμματισμένη της ώρα.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ΑΥΒΑΚΥΤ από την κανονική**

Εάν έχετε πάρει κατά λάθος πάρα πολλά δισκία, μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική βοήθεια.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το ΑΥΒΑΚΥΤ**

Εάν παραλείψετε μια δόση του ΑΥΒΑΚΥΤ, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση σας πρέπει να ληφθεί εντός 8 ωρών. Πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση εντός 8 ωρών για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από τα ακόλουθα** (βλ. επίσης παράγραφο 2.):

- βαριάς μορφής πονοκέφαλο, προβλήματα όρασης, βαριάς μορφής υπνηλία ή βαριάς μορφής αδυναμία στη μία πλευρά του σώματός σας (σημεία αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας)
- απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (σημεία επίδρασης στις γνωστικές λειτουργίες)

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αλλοιωμένη γεύση
- απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες)
- διάρροια
- ναυτία, αναγούλα και εμετός
- αλλαγή στο χρώμα των μαλλιών
- πρήξιμο (π.χ. πόδια, αστράγαλο, πρόσωπο, μάτι, άρθρωση)
- κούραση
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν χαμηλό αριθμό των αιμοσφαιρίων που συσχετίζεται συχνά με εύκολο μελάνιασμα ή αιμορραγία
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μείωση στα ερυθρά αιμοσφαίρια (αναιμία) και στα λευκά αιμοσφαίρια

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πονοκέφαλος
- ζάλη
- μειωμένη αίσθηση, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αυξημένη ευαισθησία στον πόνο σε χέρια και πόδια
- αιμορραγία στον εγκέφαλό σας
- αυξημένη παραγωγή δακρύων
- αιμορραγία από τη μύτη
- δύσπνοια

- καούρα
- αυξημένο υγρό στην κοιλιά
- ξηρότητα που επηρεάζει τα μάτια, τα χείλη, το στόμα και το δέρμα
- δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός (αέρια)
- πόνος στην κοιλιά
- γαστρεντερική αιμορραγία
- εξάνθημα
- τριχόπτωση
- πόνος
- αύξηση βάρους
- αλλαγές στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς
- μελάνιασμα
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένη καταπόνηση του ήπατος και υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης, μιας ουσίας που παράγεται από το ήπαρ

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- υγρό γύρω από την καρδιά
- κοκκινίλα ή φαγούρα στο δέρμα
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μειωμένη νεφρική λειτουργία

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το ΑΥΒΑΚΥΤ**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της φιάλης και στην εξωτερική συσκευασία μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η φιάλη είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημάδια παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το AYBAKYT

- Η δραστική ουσία είναι το anapritinib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg του anapritinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - Ο πυρήνας του δισκίου περιέχει: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κοποβιδόνη, νατριούχο καρμελλόζη διασταυρούμενη και μαγνήσιο στεατικό (βλ. παράγραφο 2 «Το AYBAKYT περιέχει νάτριο»).
  - Η επικάλυψη του δισκίου περιέχει: τάλκη, μακρογόλη 3350, πολυβινυλαλκοόλη και τιτανίου διοξείδιο (E171).

### Εμφάνιση του AYBAKYT και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του AYBAKYT 50 mg είναι στρογγυλά, λευκά δισκία διαμέτρου 6 mm, με ανάγλυφη την ένδειξη «BLU» στη μία πλευρά και «50» στην άλλη.

Το AYBAKYT παρέχεται σε φιάλη που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε χάρτινη συσκευασία περιέχει μία φιάλη.

Διατηρείτε το δοχείο αποξηραντικού μέσα στη φιάλη.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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 M.A.E

Τηλ: +30 214 444 9670

### Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους».

Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

### Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### AYVAKYT 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία avapritinib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το AYVAKYT και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το AYVAKYT
3. Πώς να πάρετε το AYVAKYT
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το AYVAKYT
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το AYVAKYT και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το AYVAKYT

Το AYVAKYT είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία avapritinib.

##### Ποια είναι η χρήση του AYVAKYT

Το AYVAKYT χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- ενός τύπου καρκίνου του πεπτικού σωλήνα που ονομάζεται γαστρεντερικός στρωματικός όγκος (GIST), όταν αυτός δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με χειρουργική επέμβαση (μη εξαιρεσιμος) ή έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος (μεταστατικός) και που έχει μια συγκεκριμένη μετάλλαξη (D842V) στο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή μιας κινάσης της πρωτεΐνης του υποδοχέα α του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGFRA).
- επιθετικής συστηματικής μαστοκυττάρωσης (ASM), συστηματικής μαστοκυττάρωσης με συσχετιζόμενο αιματολογικό νεόπλασμα (SM-AHN) ή λευχαιμίας εκ μαστοκυττάρων (MCL), μετά από τουλάχιστον μία συστηματική θεραπεία. Αυτές είναι διαταραχές κατά τις οποίες το σώμα παράγει πάρα πολλά μαστοκύτταρα, έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων. Τα συμπτώματα προκαλούνται όταν πάρα πολλά μαστοκύτταρα εισέρχονται σε διάφορα όργανα του σώματος, όπως το ήπαρ, ο μυελός των οστών ή ο σπλήνας. Αυτά τα μαστοκύτταρα απελευθερώνουν επίσης ουσίες, όπως η ισταμίνη, η οποία προκαλεί διάφορα συμπτώματα που μπορεί να έχετε, καθώς και βλάβη στα προσβεβλημένα όργανα. Οι ASM, SM-AHN και MCL αναφέρονται συλλογικά ως προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση (AdvSM).

## Πώς δρα το AYVAKYT

Το AYVAKYT διακόπτει τη δραστηριότητα μιας ομάδας πρωτεϊνών στον οργανισμό που ονομάζονται κινάσες. Τα μαστοκύτταρα σε ασθενείς με AdvSM ή κύτταρα που απαρτίζουν τον καρκίνο έχουν συνήθως αλλαγές (μεταλλάξεις) στα γονίδια που εμπλέκονται στην παραγωγή συγκεκριμένων κινασών που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την εξάπλωση αυτών των κυττάρων.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς λειτουργεί το AYVAKYT ή γιατί σας έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το AYVAKYT

### Μην πάρετε το AYVAKYT:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο anapritinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το AYVAKYT:

- **εάν έχετε υποστεί αγγειακό ανεύρυσμα** (διόγκωση και εξασθένιση του τοιχώματος ενός αιμοφόρου αγγείου) ή **αιμορραγία στον εγκέφαλό σας** τον τελευταίο χρόνο.
- **εάν έχετε χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων.**
- **εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο που αραιώνει το αίμα για να αποτραπούν οι θρόμβοι του αίματος, όπως βαρφαρίνη ή φαινοπροκουμόνη.**

Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί με αυτό το φάρμακο:

- Ενδέχεται να εμφανίσετε συμπτώματα όπως **βαριάς μορφής πονοκέφαλο, προβλήματα όρασης, βαριάς μορφής υπνηλία ή βαριάς μορφής αδυναμία στη μία πλευρά του σώματός σας (σημεία αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας)**. Εάν συμβούν αυτά, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας και διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία. Για ασθενείς με AdvSM, ο γιατρός σας θα αξιολογήσει τις τιμές αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της θεραπείας και θα τις παρακολουθεί όπως απαιτείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anapritinib.
- Η θεραπεία με αυτό το φάρμακο ενδέχεται να οδηγήσει σε **μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας**. Το anapritinib μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα όπως στο στομάχι, το ορθό ή το έντερο. Σε ασθενείς με GIST, το anapritinib μπορεί επίσης να προκαλέσει αιμορραγία στο ήπαρ καθώς και αιμορραγία του όγκου. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε προβλήματα αιμορραγίας. Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το anapritinib, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να κάνει εξετάσεις αίματος. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, εάν εμφανίσετε τα ακόλουθα συμπτώματα: αίμα στα κόπρανα ή μαύρα κόπρανα, πόνο στο στομάχι, βήχα/εμετό με αίμα.
- Μπορεί επίσης να αναπτύξετε **απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (σημεία επίδρασης στις γνωστικές λειτουργίες)**. Το anapritinib μπορεί μερικές φορές να αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο σκέφτεστε και το πώς θυμάστε τις πληροφορίες. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας σε περίπτωση που αντιμετωπίσετε αυτά τα συμπτώματα ή σε περίπτωση που κάποιο μέλος της οικογένειάς, ο φροντιστής ή κάποιος που σας γνωρίζει παρατηρήσει ότι αρχίζετε να ξεχνάτε ή να είστε σε σύγχυση.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας **εάν αυξηθεί το βάρος σας πολύ γρήγορα, εάν παρουσιάσετε πρήξιμο στο πρόσωπο ή στα άκρα σας, εάν έχετε δυσκολία στην αναπνοή ή έχετε δύσπνοια**. Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει κατακράτηση νερού από τον οργανισμό σας (έντονη κατακράτηση υγρών).
- Το anapritinib ενδέχεται να προκαλέσει **ανωμαλία του καρδιακού σας ρυθμού**. Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει εξετάσεις για να αξιολογήσει αυτά τα προβλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το anapritinib. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν αισθάνεστε ζάλη, λιποθυμία ή έχετε μη φυσιολογικούς σφυγμούς, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- Ενδέχεται να εμφανίσετε **βαριάς μορφής προβλήματα στο στομάχι και στο έντερο (διάρροια, ναυτία και εμετό)**. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα.

- Ενδέχεται να εμφανίσετε **μεγαλύτερη ευαισθησία στον ήλιο**, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Είναι σημαντικό να καλύπτετε τις περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο και να χρησιμοποιείτε αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας (SPF).

Ενώ λαμβάνετε το anapritinib, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος. Θα ζυγίζεστε επίσης τακτικά.

Βλέπε παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το AYVAKYT δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και AYVAKYT**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το AYVAKYT ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο δράσης άλλων φαρμάκων και ορισμένα άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης αυτού του φαρμάκου.

### **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το AYVAKYT, εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:**

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να αυξήσουν τις επιδράσεις του anapritinib και ενδέχεται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειές του:

- Μποσεπρεβίρη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C
- Κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV/AIDS
- Κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τελθρομυκίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- Ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, βορικοναζόλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σοβαρών μυκητιασικών λοιμώξεων
- Κονιβαπτάνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία χαμηλών επιπέδων νατρίου στο αίμα (υπονατριαιμία)

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να μειώσουν τις επιδράσεις του anapritinib:

- Ριφαμπικίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και ορισμένων άλλων βακτηριακών λοιμώξεων
- Καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φωσφεντοΐνη, πριμιδόνη, φαινοβαρβιτάλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας
- Βαλσαμόχορτο (*hypericum perforatum*) – φυτικό φαρμακευτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης
- Βοσεντάνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης
- Εφαβιρένζη και ετραβιρίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV/AIDS
- Μονταφινίλη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαταραχών του ύπνου
- Νταμπραφενίμπη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων
- Ναφκυλλίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων
- Δεξαμεθαζόνη – χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής

Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα ακόλουθα φάρμακα ή να αυξήσει τις παρενέργειές τους:

- Αλφεντανίλη – χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του πόνου κατά τη διάρκεια εγχειρήσεων και ιατρικών επεμβάσεων
- Αταζαναβίρη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV/AIDS
- Μιδαζολάμη – χρησιμοποιείται για αναισθησία, καταστολή ή μείωση του άγχους
- Συμβαστατίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία υψηλών επιπέδων χοληστερόλης
- Σιρόλιμους, τακρόλιμους – χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος οργάνων

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

### **Το ΑΥΒΑΚΥΤ με τροφή και ποτό**

Δεν πρέπει να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ή να τρώτε γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΑΥΒΑΚΥΤ.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

#### Κύηση

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο, καθώς ενδέχεται να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του ΑΥΒΑΚΥΤ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει εάν είστε έγκυος, πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης που μπορεί να είναι κατάλληλες για εσάς.

#### Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Δεν είναι γνωστό εάν το ΑΥΒΑΚΥΤ περνά στο μητρικό γάλα. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Συζητήστε με τον γιατρό σας για τον καλύτερο τρόπο σίτισης του μωρού σας κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

#### Γονιμότητα

Το ΑΥΒΑΚΥΤ μπορεί να προκαλέσει προβλήματα γονιμότητας σε άνδρες και γυναίκες. Εάν αυτό σας ανησυχεί, συζητήστε το με τον γιατρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το ΑΥΒΑΚΥΤ ενδέχεται να προκαλέσει συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητά σας να συγκεντρωθείτε και να αντιδράσετε (βλ. παράγραφο 4). Επομένως, το ΑΥΒΑΚΥΤ ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν οδηγείτε αυτοκίνητο ή χειρίζεστε μηχανήματα, αν έχετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Το ΑΥΒΑΚΥΤ περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το ΑΥΒΑΚΥΤ**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Ποια περιεκτικότητα του ΑΥΒΑΚΥΤ να χρησιμοποιήσετε**

Η συνιστώμενη δόση του ΑΥΒΑΚΥΤ θα εξαρτηθεί από την ασθένεια – δείτε παρακάτω.

Το ΑΥΒΑΚΥΤ διατίθεται σε δισκία διαφορετικών περιεκτικοτήτων. Οι περιεκτικότητες είναι 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg και 300 mg. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για την περιεκτικότητα και τον αριθμό των δισκίων που θα πρέπει να πάρετε:

### **Θεραπεία του GIST**

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg από το στόμα μία φορά την ημέρα.

### **Θεραπεία της AdnSM**

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg από το στόμα μία φορά την ημέρα.

Αν έχετε προβλήματα στο συκώτι, ο γιατρός σας μπορεί να σας ξεκινήσει από μια χαμηλότερη δόση του AYVAKYT.

Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας, να σταματήσει προσωρινά ή να διακόψει οριστικά τη θεραπεία. Μην αλλάξετε τη δόση σας και μην σταματήσετε να παίρνετε το AYVAKYT, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Να καταπίνετε το/τα δισκίο(α) AYVAKYT ολόκληρο(α) με ένα ποτήρι νερό, με άδειο στομάχι. Μην τρώτε για τουλάχιστον 2 ώρες πριν και τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη λήψη του AYVAKYT.

Εάν κάνετε έμετο μετά τη λήψη μιας δόσης AYVAKYT, μην πάρετε επιπλέον δόση. Πάρτε την επόμενη δόση σας στην προγραμματισμένη της ώρα.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση AYVAKYT από την κανονική**

Εάν έχετε πάρει κατά λάθος πάρα πολλά δισκία, μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική βοήθεια.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το AYVAKYT**

Εάν παραλείψετε μια δόση του AYVAKYT, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση σας πρέπει να ληφθεί εντός 8 ωρών. Πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση εντός 8 ωρών για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από τα ακόλουθα** (βλ. επίσης παράγραφο 2.):

- βαριάς μορφής πονοκέφαλο, προβλήματα όρασης, βαριάς μορφής υπνηλία ή βαριάς μορφής αδυναμία στη μία πλευρά του σώματός σας (σημεία αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας)
- απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (σημεία επίδρασης στις γνωστικές λειτουργίες)

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με GIST μπορεί να περιλαμβάνουν**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μειωμένη όρεξη
- απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες)
- ζάλη
- αλλοιωμένη γεύση
- αυξημένη παραγωγή δακρύων
- πόνος στην κοιλιά
- ναυτία, αναγούλα και εμετός
- διάρροια
- ξηρότητα που επηρεάζει τα μάτια, τα χείλη, το στόμα και το δέρμα
- καούρα
- αλλαγή στο χρώμα των μαλλιών
- εξάνθημα

- πρήξιμο (π.χ. πόδια, αστράγαλο, πρόσωπο, μάτι, άρθρωση)
- κόπωση
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μείωση στα ερυθρά αιμοσφαίρια (αναιμία) και στα λευκά αιμοσφαίρια
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένη καταπόνηση του ήπατος και υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης, μιας ουσίας που παράγεται από το ήπαρ

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- κόκκινο ή επώδυνο μάτι, θολή όραση
- αφυδάτωση
- χαμηλή αλβουμίνη στο αίμα
- κατάθλιψη
- άγχος
- πρόβλημα με τον ύπνο (αϋπνία)
- αιμορραγία στον εγκέφαλό σας
- μειωμένη αίσθηση, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αυξημένη ευαισθησία στον πόνο σε χέρια και πόδια
- αίσθημα αδυναμίας ή ασυνήθιστη υπνηλία
- διαταραχή λόγου ή βραχνάδα
- διαταραχή της κίνησης
- πονοκέφαλος
- τρεμούλα
- αιμορραγία στο μάτι
- αυξημένη ευαισθησία στο φως
- αυξημένη αρτηριακή πίεση
- δυσκολία στην αναπνοή
- βουλωμένη μύτη
- βήχας συμπεριλαμβανομένου του βήχα που παράγει βλέννα
- γαστρεντερική αιμορραγία
- αυξημένο υγρό στην κοιλιά
- δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός (αέρια)
- δυσκολία στην κατάποση
- πόνος στο στόμα, τα χείλη ή τη γλώσσα, άφθα
- αύξηση της παραγωγής σάλιου
- κοκκινίλα ή φαγούρα στο δέρμα
- αποχρωματισμός δέρματος
- απώλεια μαλλιών
- πόνος
- μυϊκές κράμπες
- αίμα στα ούρα
- πυρετός ή αίσθημα γενικής δυσφορίας
- αλλαγές στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς
- αύξηση ή απώλεια βάρους
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων στο αίμα, που συχνά συνδέεται με εύκολο μωλωπισμό ή αιμορραγία
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αλλοιωμένες ποσότητες ιχνοστοιχείων στο αίμα
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μειωμένη νεφρική λειτουργία
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένη διάσπαση των μυών

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- αιμορραγία του όγκου
- υγρό γύρω από την καρδιά
- αιμορραγία στο σπυκώτι

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με AdvSM μπορεί να περιλαμβάνουν**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αλλοιωμένη γεύση
- απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες)
- διάρροια
- ναυτία, αναγούλα και εμετός
- αλλαγή στο χρώμα των μαλλιών
- πρήξιμο (π.χ. πόδια, αστράγαλο, πρόσωπο, μάτι, άρθρωση)
- κούραση
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν χαμηλό αριθμό των αιμοσφαιρίων που συσχετίζεται συχνά με εύκολο μελάνιασμα ή αιμορραγία
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μείωση στα ερυθρά αιμοσφαίρια (αναιμία) και στα λευκά αιμοσφαίρια

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πονοκέφαλος
- ζάλη
- μειωμένη αίσθηση, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αυξημένη ευαισθησία στον πόνο σε χέρια και πόδια
- αιμορραγία στον εγκέφαλό σας
- αυξημένη παραγωγή δακρύων
- αιμορραγία από τη μύτη
- δύσπνοια
- καούρα
- αυξημένο υγρό στην κοιλιά
- ξηρότητα που επηρεάζει τα μάτια, τα χείλη, το στόμα και το δέρμα
- δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός (αέρια)
- πόνος στην κοιλιά
- γαστρεντερική αιμορραγία
- εξάνθημα
- τριχόπτωση
- πόνος
- αύξηση βάρους
- αλλαγές στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς
- μελάνιασμα
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένη καταπόνηση του ήπατος και υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης, μιας ουσίας που παράγεται από το ήπαρ

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- υγρό γύρω από την καρδιά
- κοκκινίλα ή φαγούρα στο δέρμα
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μειωμένη νεφρική λειτουργία

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το ΑΥΒΑΚΥΤ**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της φιάλης και στην εξωτερική συσκευασία μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η φιάλη είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημάδια παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το ΑΥΒΑΚΥΤ**

- Η δραστική ουσία είναι το anapritinib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg του anapritinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι (βλ. παράγραφο 2 «Το ΑΥΒΑΚΥΤ περιέχει νάτριο»):
  - Ο πυρήνας του δισκίου περιέχει: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κοποβιδόνη, νατριούχο καρμελλόζη διασταυρούμενη και μαγνήσιο στεατικό.
  - Η επικάλυψη του δισκίου περιέχει: τάλκη, μακρογόλη 3350, πολυβινυλαλκοόλη και τιτανίου διοξείδιο (E171).
  - Η μελάνη εκτύπωσης περιέχει: κόμμεα λάκκας 45% (εστεροποιημένα κατά 20%) σε αιθανόλη, κυανό FCF (E133), τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172) και προπυλενογλυκόλη.

### **Εμφάνιση του ΑΥΒΑΚΥΤ και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του ΑΥΒΑΚΥΤ 100 mg είναι στρογγυλά, λευκά δισκία διαμέτρου 9 mm, με τυπωμένη με μπλε μελάνι την ένδειξη «BLU» στη μία πλευρά και «100» στην άλλη.

Το ΑΥΒΑΚΥΤ παρέχεται σε φιάλη που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε χάρτινη συσκευασία περιέχει μία φιάλη.

Διατηρείτε το δοχείο αποξηραντικού μέσα στη φιάλη.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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 M.A.E

Τηλ: +30 214 444 9670

### **Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### AYVAKYT 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία avapritinib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το AYVAKYT και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το AYVAKYT
3. Πώς να πάρετε το AYVAKYT
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το AYVAKYT
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το AYVAKYT και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το AYVAKYT

Το AYVAKYT είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία avapritinib.

##### Ποια είναι η χρήση του AYVAKYT

Το AYVAKYT χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- ενός τύπου καρκίνου του πεπτικού σωλήνα που ονομάζεται γαστρεντερικός στρωματικός όγκος (GIST), όταν αυτός δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με χειρουργική επέμβαση (μη εξαιρέσιμος) ή έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος (μεταστατικός) και που έχει μια συγκεκριμένη μετάλλαξη (D842V) στο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή μιας κινάσης της πρωτεΐνης του υποδοχέα α του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGFRA).
- επιθετικής συστηματικής μαστοκυττάρωσης (ASM), συστηματικής μαστοκυττάρωσης με συσχετιζόμενο αιματολογικό νεόπλασμα (SM-AHN) ή λευχαιμίας εκ μαστοκυττάρων (MCL), μετά από τουλάχιστον μία συστηματική θεραπεία. Αυτές είναι διαταραχές κατά τις οποίες το σώμα παράγει πάρα πολλά μαστοκύτταρα, έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων. Τα συμπτώματα προκαλούνται όταν πάρα πολλά μαστοκύτταρα εισέρχονται σε διάφορα όργανα του σώματος, όπως το ήπαρ, ο μυελός των οστών ή ο σπλήνας. Αυτά τα μαστοκύτταρα απελευθερώνουν επίσης ουσίες, όπως η ισταμίνη, η οποία προκαλεί διάφορα συμπτώματα που μπορεί να έχετε, καθώς και βλάβη στα προσβεβλημένα όργανα. Οι ASM, SM-AHN και MCL αναφέρονται συλλογικά ως προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση (AdvSM).

## Πώς δρα το AYVAKYT

Το AYVAKYT διακόπτει τη δραστηριότητα μιας ομάδας πρωτεϊνών στον οργανισμό που ονομάζονται κινάσες. Τα μαστοκύτταρα σε ασθενείς με AdvSM ή κύτταρα που απαρτίζουν τον καρκίνο έχουν συνήθως αλλαγές (μεταλλάξεις) στα γονίδια που εμπλέκονται στην παραγωγή συγκεκριμένων κινασών που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την εξάπλωση αυτών των κυττάρων.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς λειτουργεί το AYVAKYT ή γιατί σας έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το AYVAKYT

### Μην πάρετε το AYVAKYT:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο anapritinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το AYVAKYT:

- **εάν έχετε υποστεί αγγειακό ανεύρυσμα** (διόγκωση και εξασθένιση του τοιχώματος ενός αιμοφόρου αγγείου) ή **αιμορραγία στον εγκέφαλό σας** τον τελευταίο χρόνο.
- **εάν έχετε χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων.**
- **εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο που αραιώνει το αίμα για να αποτραπούν οι θρόμβοι του αίματος, όπως βαρφαρίνη ή φαινοπροκουμόνη.**

Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί με αυτό το φάρμακο:

- Ενδέχεται να εμφανίσετε συμπτώματα όπως **βαριάς μορφής πονοκέφαλο, προβλήματα όρασης, βαριάς μορφής υπνηλία ή βαριάς μορφής αδυναμία στη μία πλευρά του σώματός σας (σημεία αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας)**. Εάν συμβούν αυτά, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας και διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία. Για ασθενείς με AdvSM, ο γιατρός σας θα αξιολογήσει τις τιμές αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της θεραπείας και θα τις παρακολουθεί όπως απαιτείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anapritinib.
- Η θεραπεία με αυτό το φάρμακο ενδέχεται να οδηγήσει σε **μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας**. Το anapritinib μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα όπως στο στομάχι, το ορθό ή το έντερο. Σε ασθενείς με GIST, το anapritinib μπορεί επίσης να προκαλέσει αιμορραγία στο ήπαρ καθώς και αιμορραγία του όγκου. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε προβλήματα αιμορραγίας. Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το anapritinib, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να κάνει εξετάσεις αίματος. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, εάν εμφανίσετε τα ακόλουθα συμπτώματα: αίμα στα κόπρανα ή μαύρα κόπρανα, πόνο στο στομάχι, βήχα/εμετό με αίμα.
- Μπορεί επίσης να αναπτύξετε **απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (σημεία επίδρασης στις γνωστικές λειτουργίες)**. Το anapritinib μπορεί μερικές φορές να αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο σκέφτεστε και το πώς θυμάστε τις πληροφορίες. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας σε περίπτωση που αντιμετωπίσετε αυτά τα συμπτώματα ή σε περίπτωση που κάποιο μέλος της οικογένειάς, ο φροντιστής ή κάποιος που σας γνωρίζει παρατηρήσει ότι αρχίζετε να ξεχνάτε ή να είστε σε σύγχυση.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας **εάν αυξηθεί το βάρος σας πολύ γρήγορα, εάν παρουσιάσετε πρήξιμο στο πρόσωπο ή στα άκρα σας, εάν έχετε δυσκολία στην αναπνοή ή έχετε δύσπνοια**. Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει κατακράτηση νερού από τον οργανισμό σας (έντονη κατακράτηση υγρών).
- Το anapritinib ενδέχεται να προκαλέσει **ανωμαλία του καρδιακού σας ρυθμού**. Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει εξετάσεις για να αξιολογήσει αυτά τα προβλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το anapritinib. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν αισθάνεστε ζάλη, λιποθυμία ή έχετε μη φυσιολογικούς σφυγμούς, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- Ενδέχεται να εμφανίσετε **βαριάς μορφής προβλήματα στο στομάχι και στο έντερο (διάρροια, ναυτία και εμετό)**. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα.

- Ενδέχεται να εμφανίσετε **μεγαλύτερη ευαισθησία στον ήλιο**, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Είναι σημαντικό να καλύπτετε τις περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο και να χρησιμοποιείτε αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας (SPF).

Ενώ λαμβάνετε το anapritinib, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος. Θα ζυγίζεστε επίσης τακτικά.

Βλέπε παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το AYVAKYT δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και AYVAKYT**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το AYVAKYT ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο δράσης άλλων φαρμάκων και ορισμένα άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης αυτού του φαρμάκου.

### **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το AYVAKYT, εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:**

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να αυξήσουν τις επιδράσεις του anapritinib και ενδέχεται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειές του:

- Μποσεπρεβίρη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C
- Κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV/AIDS
- Κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τελθρομυκίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- Ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, βορικοναζόλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σοβαρών μυκητιασικών λοιμώξεων
- Κονιβαπτάνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία χαμηλών επιπέδων νατρίου στο αίμα (υπονατριαιμία)

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να μειώσουν τις επιδράσεις του anapritinib:

- Ριφαμπικίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και ορισμένων άλλων βακτηριακών λοιμώξεων
- Καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φωσφεντοΐνη, πριμιδόνη, φαινοβαρβιτάλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας
- Βαλσαμόχορτο (*hypericum perforatum*) – φυτικό φαρμακευτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης
- Βοσεντάνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης
- Εφαβιρένζη και ετραβιρίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV/AIDS
- Μονταφινίλη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαταραχών του ύπνου
- Νταμπραφενίμπη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων
- Ναφκυλλίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων
- Δεξαμεθαζόνη – χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής

Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα ακόλουθα φάρμακα ή να αυξήσει τις παρενέργειές τους:

- Αλφεντανίλη – χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του πόνου κατά τη διάρκεια εγχειρήσεων και ιατρικών επεμβάσεων
- Αταζαναβίρη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV/AIDS
- Μιδαζολάμη – χρησιμοποιείται για αναισθησία, καταστολή ή μείωση του άγχους
- Συμβαστατίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία υψηλών επιπέδων χοληστερόλης
- Σιρόλιμους, τακρόλιμους – χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος οργάνων

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

### **Το ΑΥΒΑΚΥΤ με τροφή και ποτό**

Δεν πρέπει να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ή να τρώτε γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΑΥΒΑΚΥΤ.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

#### Κύηση

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο, καθώς ενδέχεται να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του ΑΥΒΑΚΥΤ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει εάν είστε έγκυος, πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης που μπορεί να είναι κατάλληλες για εσάς.

#### Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Δεν είναι γνωστό εάν το ΑΥΒΑΚΥΤ περνά στο μητρικό γάλα. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Συζητήστε με τον γιατρό σας για τον καλύτερο τρόπο σίτισης του μωρού σας κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

#### Γονιμότητα

Το ΑΥΒΑΚΥΤ μπορεί να προκαλέσει προβλήματα γονιμότητας σε άνδρες και γυναίκες. Εάν αυτό σας ανησυχεί, συζητήστε το με τον γιατρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το ΑΥΒΑΚΥΤ ενδέχεται να προκαλέσει συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητά σας να συγκεντρωθείτε και να αντιδράσετε (βλ. παράγραφο 4). Επομένως, το ΑΥΒΑΚΥΤ ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν οδηγείτε αυτοκίνητο ή χειρίζεστε μηχανήματα, αν έχετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Το ΑΥΒΑΚΥΤ περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το ΑΥΒΑΚΥΤ**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Ποια περιεκτικότητα του ΑΥΒΑΚΥΤ να χρησιμοποιήσετε**

Η συνιστώμενη δόση του ΑΥΒΑΚΥΤ θα εξαρτηθεί από την ασθένεια – δείτε παρακάτω.

Το ΑΥΒΑΚΥΤ διατίθεται σε δισκία διαφορετικών περιεκτικοτήτων. Οι περιεκτικότητες είναι 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg και 300 mg. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για την περιεκτικότητα και τον αριθμό των δισκίων που θα πρέπει να πάρετε:

### **Θεραπεία του GIST**

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg από το στόμα μία φορά την ημέρα.

### **Θεραπεία της AdvSM**

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg από το στόμα μία φορά την ημέρα.

Αν έχετε προβλήματα στο συκώτι, ο γιατρός σας μπορεί να σας ξεκινήσει από μια χαμηλότερη δόση του AYVAKYT.

Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας, να σταματήσει προσωρινά ή να διακόψει οριστικά τη θεραπεία. Μην αλλάξετε τη δόση σας και μην σταματήσετε να παίρνετε το AYVAKYT, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Να καταπίνετε το/τα δισκίο(α) AYVAKYT ολόκληρο(α) με ένα ποτήρι νερό, με άδειο στομάχι. Μην τρώτε για τουλάχιστον 2 ώρες πριν και τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη λήψη του AYVAKYT.

Εάν κάνετε έμετο μετά τη λήψη μιας δόσης AYVAKYT, μην πάρετε επιπλέον δόση. Πάρτε την επόμενη δόση σας στην προγραμματισμένη της ώρα.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση AYVAKYT από την κανονική**

Εάν έχετε πάρει κατά λάθος πάρα πολλά δισκία, μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική βοήθεια.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το AYVAKYT**

Εάν παραλείψετε μια δόση του AYVAKYT, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση σας πρέπει να ληφθεί εντός 8 ωρών. Πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση εντός 8 ωρών για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από τα ακόλουθα** (βλ. επίσης παράγραφο 2.):

- βαριάς μορφής πονοκέφαλο, προβλήματα όρασης, βαριάς μορφής υπνηλία ή βαριάς μορφής αδυναμία στη μία πλευρά του σώματός σας (σημεία αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας)
- απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (σημεία επίδρασης στις γνωστικές λειτουργίες)

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με GIST μπορεί να περιλαμβάνουν**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μειωμένη όρεξη
- απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες)
- ζάλη
- αλλοιωμένη γεύση
- αυξημένη παραγωγή δακρύων
- πόνος στην κοιλιά
- ναυτία, αναγούλα και εμετός
- διάρροια
- ξηρότητα που επηρεάζει τα μάτια, τα χείλη, το στόμα και το δέρμα
- καούρα
- αλλαγή στο χρώμα των μαλλιών
- εξάνθημα

- πρήξιμο (π.χ. πόδια, αστράγαλο, πρόσωπο, μάτι, άρθρωση)
- κόπωση
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μείωση στα ερυθρά αιμοσφαίρια (αναιμία) και στα λευκά αιμοσφαίρια
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένη καταπόνηση του ήπατος και υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης, μιας ουσίας που παράγεται από το ήπαρ

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- κόκκινο ή επώδυνο μάτι, θολή όραση
- αφυδάτωση
- χαμηλή αλβουμίνη στο αίμα
- κατάθλιψη
- άγχος
- πρόβλημα με τον ύπνο (αϋπνία)
- αιμορραγία στον εγκέφαλό σας
- μειωμένη αίσθηση, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αυξημένη ευαισθησία στον πόνο σε χέρια και πόδια
- αίσθημα αδυναμίας ή ασυνήθιστη υπνηλία
- διαταραχή λόγου ή βραχνάδα
- διαταραχή της κίνησης
- πονοκέφαλος
- τρεμούλα
- αιμορραγία στο μάτι
- αυξημένη ευαισθησία στο φως
- αυξημένη αρτηριακή πίεση
- δυσκολία στην αναπνοή
- βουλωμένη μύτη
- βήχας συμπεριλαμβανομένου του βήχα που παράγει βλέννα
- γαστρεντερική αιμορραγία
- αυξημένο υγρό στην κοιλιά
- δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός (αέρια)
- δυσκολία στην κατάποση
- πόνος στο στόμα, τα χείλη ή τη γλώσσα, άφθα
- αύξηση της παραγωγής σάλιου
- κοκκινίλα ή φαγούρα στο δέρμα
- αποχρωματισμός δέρματος
- απώλεια μαλλιών
- πόνος
- μυϊκές κράμπες
- αίμα στα ούρα
- πυρετός ή αίσθημα γενικής δυσφορίας
- αλλαγές στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς
- αύξηση ή απώλεια βάρους
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν χαμηλή τιμή αιμοπεταλίων στο αίμα, που συχνά συνδέεται με εύκολο μωλωπισμό ή αιμορραγία
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αλλοιωμένες ποσότητες ιχνοστοιχείων στο αίμα
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μειωμένη νεφρική λειτουργία
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένη διάσπαση των μυών

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- αιμορραγία του όγκου
- υγρό γύρω από την καρδιά
- αιμορραγία στο σπυκώτι

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με AdvSM μπορεί να περιλαμβάνουν**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αλλοιωμένη γεύση
- απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες)
- διάρροια
- ναυτία, αναούλα και εμετός
- αλλαγή στο χρώμα των μαλλιών
- πρήξιμο (π.χ. πόδια, αστράγαλο, πρόσωπο, μάτι, άρθρωση)
- κούραση
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν χαμηλό αριθμό των αιμοσφαιρίων που συσχετίζεται συχνά με εύκολο μελάνιασμα ή αιμορραγία
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μείωση στα ερυθρά αιμοσφαίρια (αναιμία) και στα λευκά αιμοσφαίρια

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πονοκέφαλος
- ζάλη
- μειωμένη αίσθηση, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αυξημένη ευαισθησία στον πόνο σε χέρια και πόδια
- αιμορραγία στον εγκέφαλό σας
- αυξημένη παραγωγή δακρύων
- αιμορραγία από τη μύτη
- δύσπνοια
- καούρα
- αυξημένο υγρό στην κοιλιά
- ξηρότητα που επηρεάζει τα μάτια, τα χείλη, το στόμα και το δέρμα
- δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός (αέρια)
- πόνος στην κοιλιά
- γαστρεντερική αιμορραγία
- εξάνθημα
- τριχόπτωση
- πόνος
- αύξηση βάρους
- αλλαγές στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς
- μελάνιασμα
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένη καταπόνηση του ήπατος και υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης, μιας ουσίας που παράγεται από το ήπαρ

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- υγρό γύρω από την καρδιά
- κοκκινίλα ή φαγούρα στο δέρμα
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μειωμένη νεφρική λειτουργία

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το ΑΥΒΑΚΥΤ**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της φιάλης και στην εξωτερική συσκευασία μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η φιάλη είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημάδια παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το ΑΥΒΑΚΥΤ**

- Η δραστική ουσία είναι το anapritinib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg του anapritinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι (βλ. παράγραφο 2 «Το ΑΥΒΑΚΥΤ περιέχει νάτριο»):
  - Ο πυρήνας του δισκίου περιέχει: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κοποβιδόνη, νατριούχο καρμελλόζη διασταυρούμενη και μαγνήσιο στεατικό.
  - Η επικάλυψη του δισκίου περιέχει: τάλκη, μακρογόλη 3350, πολυβινυλαλκοόλη και τιτανίου διοξείδιο (E171).
  - Η μελάνη εκτύπωσης περιέχει: κόμμεα λάκκας 45% (εστεροποιημένα κατά 20%) σε αιθανόλη, κυανό FCF (E133), τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172) και προπυλενογλυκόλη.

### **Εμφάνιση του ΑΥΒΑΚΥΤ και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του ΑΥΒΑΚΥΤ 200 mg είναι οβάλ, λευκά δισκία μήκους 16 mm και πλάτους 8 mm, με τυπωμένη με μπλε μελάνι την ένδειξη «BLU» στη μία πλευρά και «200» στην άλλη.

Το ΑΥΒΑΚΥΤ παρέχεται σε φιάλη που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε χάρτινη συσκευασία περιέχει μία φιάλη.

Διατηρείτε το δοχείο αποξηραντικού μέσα στη φιάλη

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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 M.A.E

Τηλ: +30 214 444 9670

### **Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### AYVAKYT 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία avapritinib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το AYVAKYT και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το AYVAKYT
3. Πώς να πάρετε το AYVAKYT
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το AYVAKYT
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το AYVAKYT και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το AYVAKYT

Το AYVAKYT είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία avapritinib.

##### Ποια είναι η χρήση του AYVAKYT

Το AYVAKYT χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου του πεπτικού σωλήνα που ονομάζεται γαστρεντερικός στρωματικός όγκος (GIST), όταν αυτός δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με χειρουργική επέμβαση (μη εξαιρεσιμος) ή έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος (μεταστατικός) και που έχει μια συγκεκριμένη μετάλλαξη (D842V) στο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή μιας κίνησης της πρωτεΐνης του υποδοχέα α του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGFRA).

##### Πώς δρα το AYVAKYT

Το AYVAKYT διακόπτει τη δραστηριότητα μιας ομάδας πρωτεϊνών στον οργανισμό που ονομάζονται κινάσες. Τα κύτταρα που απαρτίζουν τον καρκίνο έχουν συνήθως αλλαγές (μεταλλάξεις) στα γονίδια που εμπλέκονται στην παραγωγή συγκεκριμένων κινάσων που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την εξάπλωση αυτών των κυττάρων.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς λειτουργεί το AYVAKYT ή γιατί σας έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το AYVAKYT

### Μην πάρετε το AYVAKYT:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο anapritinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το AYVAKYT:

- **εάν έχετε υποστεί αγγειακό ανεύρυσμα** (διόγκωση και εξασθένιση του τοιχώματος ενός αιμοφόρου αγγείου) ή **αιμορραγία στον εγκέφαλό σας** τον τελευταίο χρόνο.
- **εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο που αραιώνει το αίμα για να αποτραπούν οι θρόμβοι του αίματος, όπως βαρφαρίνη ή φαινοπροκουμόνη.**

Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί με αυτό το φάρμακο:

- Ενδέχεται να εμφανίσετε συμπτώματα όπως **βαριάς μορφής πονοκέφαλο, προβλήματα όρασης, βαριάς μορφής υπνηλία ή βαριάς μορφής αδυναμία στη μία πλευρά του σώματός σας (σημεία αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας)**. Εάν συμβούν αυτά, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας και διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία.
- Η θεραπεία με αυτό το φάρμακο ενδέχεται να οδηγήσει σε **μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας**. Το anapritinib μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα όπως στο στομάχι, το ορθό ή το έντερο. Σε ασθενείς με GIST, το anapritinib μπορεί επίσης να προκαλέσει αιμορραγία στο ήπαρ καθώς και αιμορραγία του όγκου. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε ή έχετε προβλήματα αιμορραγίας. Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το anapritinib, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να κάνει εξετάσεις αίματος. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, εάν εμφανίσετε τα ακόλουθα συμπτώματα: αίμα στα κόπρανα ή μαύρα κόπρανα, πόνο στο στομάχι, βήχα/εμετό με αίμα.
- Μπορεί επίσης να αναπτύξετε **απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (σημεία επίδρασης στις γνωστικές λειτουργίες)**. Το anapritinib μπορεί μερικές φορές να αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο σκέφτεστε και το πώς θυμάστε τις πληροφορίες. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας σε περίπτωση που αντιμετωπίσετε αυτά τα συμπτώματα ή σε περίπτωση που κάποιο μέλος της οικογένειας, ο φροντιστής ή κάποιος που σας γνωρίζει παρατηρήσει ότι αρχίζετε να ξεχνάτε ή να είστε σε σύγχυση.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας **εάν αυξηθεί το βάρος σας πολύ γρήγορα, εάν παρουσιάσετε πρήξιμο στο πρόσωπο ή στα άκρα σας, εάν έχετε δυσκολία στην αναπνοή ή έχετε δύσπνοια**. Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει κατακράτηση νερού από τον οργανισμό σας (έντονη κατακράτηση υγρών).
- Το anapritinib ενδέχεται να προκαλέσει **ανωμαλία του καρδιακού σας ρυθμού**. Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει εξετάσεις για να αξιολογήσει αυτά τα προβλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το anapritinib. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν αισθάνεστε ζάλη, λιποθυμία ή έχετε μη φυσιολογικούς σφυγμούς, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- Ενδέχεται να εμφανίσετε **βαριάς μορφής προβλήματα στο στομάχι και στο έντερο (διάρροια, ναυτία και εμετό)**. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα.
- Ενδέχεται να εμφανίσετε **μεγαλύτερη ευαισθησία στον ήλιο**, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Είναι σημαντικό να καλύπτετε τις περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο και να χρησιμοποιείτε αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας (SPF).

Ενώ λαμβάνετε το anapritinib, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος. Θα ζυγίζεστε επίσης τακτικά.

Βλέπε παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

### Παιδιά και έφηβοι

Το AYVAKYT δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

## **Άλλα φάρμακα και ΑΥΒΑΚΥΤ**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το ΑΥΒΑΚΥΤ ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο δράσης άλλων φαρμάκων και ορισμένα άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης αυτού του φαρμάκου.

## **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το ΑΥΒΑΚΥΤ, εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:**

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να αυξήσουν τις επιδράσεις του anapritinib και ενδέχεται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειές του:

- Μποσεπρεβίρη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C
- Κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV/AIDS
- Κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- Ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, βορικοναζόλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σοβαρών μυκητιασικών λοιμώξεων
- Κονιβαπτάνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία χαμηλών επιπέδων νατρίου στο αίμα (υπονατριαιμία)

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να μειώσουν τις επιδράσεις του anapritinib:

- Ριφαμπικίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και ορισμένων άλλων βακτηριακών λοιμώξεων
- Καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φωσφενυτοΐνη, πριμιδόνη, φαινοβαρβιτάλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας
- Βαλσαμόχορτο (*hypericum perforatum*) – φυτικό φαρμακευτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης
- Βοσεντάνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης
- Εφαβιρένζη και ετραβιρίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV/AIDS
- Μονταφινίλη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαταραχών του ύπνου
- Νταμπραφενίμπη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων
- Ναφκυλλίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων
- Δεξαμεθαζόνη – χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής

Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα ακόλουθα φάρμακα ή να αυξήσει τις παρενέργειές τους:

- Αλφεντανίλη – χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του πόνου κατά τη διάρκεια εγχειρήσεων και ιατρικών επεμβάσεων
- Αταζαναβίρη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV/AIDS
- Μιδαζολάμη – χρησιμοποιείται για αναισθησία, καταστολή ή μείωση του άγχους
- Συμβαστατίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία υψηλών επιπέδων χοληστερόλης
- Σιρόλιμους, τακρόλιμους – χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος οργάνων

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

## **Το ΑΥΒΑΚΥΤ με τροφή και ποτό**

Δεν πρέπει να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ή να τρώτε γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΑΥΒΑΚΥΤ.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Κύηση

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο, καθώς ενδέχεται να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του ΑΥΒΑΚΥΤ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει εάν είστε έγκυος, πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης που μπορεί να είναι κατάλληλες για εσάς.

### Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Δεν είναι γνωστό εάν το ΑΥΒΑΚΥΤ περνά στο μητρικό γάλα. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Συζητήστε με τον γιατρό σας για τον καλύτερο τρόπο σίτισης του μωρού σας κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

### Γονιμότητα

Το ΑΥΒΑΚΥΤ μπορεί να προκαλέσει προβλήματα γονιμότητας σε άνδρες και γυναίκες. Εάν αυτό σας ανησυχεί, συζητήστε το με τον γιατρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το ΑΥΒΑΚΥΤ ενδέχεται να προκαλέσει συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητά σας να συγκεντρωθείτε και να αντιδράσετε (βλ. παράγραφο 4). Επομένως, το ΑΥΒΑΚΥΤ ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν οδηγείτε αυτοκίνητο ή χειρίζεστε μηχανήματα, αν έχετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Το ΑΥΒΑΚΥΤ περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

## **3. Πώς να πάρετε το ΑΥΒΑΚΥΤ**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Ποια περιεκτικότητα του ΑΥΒΑΚΥΤ να χρησιμοποιήσετε**

Η συνιστώμενη δόση του ΑΥΒΑΚΥΤ θα εξαρτηθεί από την ασθένεια – δείτε παρακάτω.

Το ΑΥΒΑΚΥΤ διατίθεται σε δισκία διαφορετικών περιεκτικοτήτων. Οι περιεκτικότητες είναι 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg και 300 mg. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για την περιεκτικότητα και τον αριθμό των δισκίων που θα πρέπει να πάρετε:

### **Θεραπεία του GIST**

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg από το στόμα μία φορά την ημέρα.

Αν έχετε προβλήματα στο συκώτι, ο γιατρός σας μπορεί να σας ξεκινήσει από μια χαμηλότερη δόση του ΑΥΒΑΚΥΤ.

Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας, να σταματήσει προσωρινά ή να διακόψει οριστικά τη θεραπεία. Μην αλλάξετε τη δόση σας και μην σταματήσετε να παίρνετε το ΑΥΒΑΚΥΤ, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Να καταπίνετε το/τα δισκίο(α) ΑΥΒΑΚΥΤ ολόκληρο(α) με ένα ποτήρι νερό, με άδειο στομάχι. Μην τρώτε για τουλάχιστον 2 ώρες πριν και τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη λήψη του ΑΥΒΑΚΥΤ.

Εάν κάνετε έμετο μετά τη λήψη μιας δόσης ΑΥΒΑΚΥΤ, μην πάρετε επιπλέον δόση. Πάρτε την επόμενη δόση σας στην προγραμματισμένη της ώρα.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ΑΥΒΑΚΥΤ από την κανονική**

Εάν έχετε πάρει κατά λάθος πάρα πολλά δισκία, μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική βοήθεια.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το ΑΥΒΑΚΥΤ**

Εάν παραλείψετε μια δόση του ΑΥΒΑΚΥΤ, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση σας πρέπει να ληφθεί εντός 8 ωρών. Πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση εντός 8 ωρών για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από τα ακόλουθα** (βλ. επίσης παράγραφο 2.):

- έντονο πονοκέφαλο, προβλήματα όρασης, έντονη υπνηλία ή έντονη αδυναμία στη μία πλευρά του σώματός σας (σημεία αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας)
- απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (σημεία επίδρασης στις γνωστικές λειτουργίες)

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μειωμένη όρεξη
- απώλεια μνήμης, μεταβολές στη μνήμη ή σύγχυση (επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες)
- ζάλη
- αλλοιωμένη γεύση
- αυξημένη παραγωγή δακρύων
- πόνος στην κοιλιά
- ναυτία, αναγούλα και εμετός
- διάρροια
- ξηρότητα που επηρεάζει τα μάτια, τα χείλη, το στόμα και το δέρμα
- καούρα
- αλλαγή στο χρώμα των μαλλιών
- εξάνθημα
- πρήξιμο (π.χ. πόδια, αστράγαλο, πρόσωπο, μάτι, άρθρωση)
- κόπωση
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μείωση στα ερυθρά αιμοσφαίρια (αναιμία) και στα λευκά αιμοσφαίρια
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένη καταπόνηση του ήπατος και υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης, μιας ουσίας που παράγεται από το ήπαρ

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- κόκκινο ή επώδυνο μάτι, θολή όραση
- αφυδάτωση
- χαμηλή αλβουμίνη στο αίμα
- κατάθλιψη
- άγχος

- πρόβλημα με τον ύπνο (αϋπνία)
- αιμορραγία στον εγκέφαλό σας
- μειωμένη αίσθηση, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αυξημένη ευαισθησία στον πόνο σε χέρια και πόδια
- αίσθημα αδυναμίας ή ασυνήθιστη υπνηλία
- διαταραχή λόγου ή βραχνάδα
- διαταραχή της κίνησης
- πονοκέφαλος
- τρεμούλα
- αιμορραγία στο μάτι
- αυξημένη ευαισθησία στο φως
- αυξημένη αρτηριακή πίεση
- δυσκολία στην αναπνοή
- βουλωμένη μύτη
- βήχας συμπεριλαμβανομένου του βήχα που παράγει βλέννα
- γαστρεντερική αιμορραγία
- αυξημένο υγρό στην κοιλιά
- δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός (αέρια)
- δυσκολία στην κατάποση
- πόνος στο στόμα, τα χείλη ή τη γλώσσα, άφθα
- αύξηση της παραγωγής σάλιου
- κοκκινίλα ή φαγούρα στο δέρμα
- αποχρωματισμός δέρματος
- απώλεια μαλλιών
- πόνος
- μυϊκές κράμπες
- αίμα στα ούρα
- πυρετός ή αίσθημα γενικής δυσφορίας
- αλλαγές στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς
- αύξηση ή απώλεια βάρους
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν χαμηλή τιμή αιμοπεταλίων στο αίμα, που συχνά συνδέεται με εύκολο μωλωπισμό ή αιμορραγία
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αλλοιωμένες ποσότητες ιχνοστοιχείων στο αίμα
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μειωμένη νεφρική λειτουργία
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένη διάσπαση των μυών

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- αιμορραγία του όγκου
- υγρό γύρω από την καρδιά
- αιμορραγία στο σπυκώτι

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το ΑΥΒΑΚΥΤ**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της φιάλης και στην εξωτερική συσκευασία μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η φιάλη είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημάδια παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το ΑΥΒΑΚΥΤ**

- Η δραστική ουσία είναι το anapritinib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg του anapritinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι (βλ. παράγραφο 2 «Το ΑΥΒΑΚΥΤ περιέχει νάτριο»):
  - Ο πυρήνας του δισκίου περιέχει: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κοποβιδόνη, νατρίου χρομογέλης διασταυρούμενη και μαγνήσιο στεατικό.
  - Η επικάλυψη του δισκίου περιέχει: τάλκη, μακρογόλη 3350, πολυβινυλαλκοόλη και τιτανίου διοξείδιο (E171).
  - Η μελάνη εκτύπωσης περιέχει: κόμμειο λάκκας 45% (εστεροποιημένα κατά 20%) σε αιθανόλη, κυανό FCF (E133), τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172) και προπυλενογλυκόλη.

### **Εμφάνιση του ΑΥΒΑΚΥΤ και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του ΑΥΒΑΚΥΤ 300 mg είναι οβάλ, λευκά δισκία μήκους 18 mm και πλάτους 9 mm, με τυπωμένη με μπλε μελάνη την ένδειξη «BLU» στη μία πλευρά και «300» στην άλλη.

Το ΑΥΒΑΚΥΤ παρέχεται σε φιάλη που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε χάρτινη συσκευασία περιέχει μία φιάλη.

Διατηρείτε το αποξηραντικό δοχείο μέσα στη φιάλη

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

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

Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001  
e-mail: [MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/en>