

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AYVAKYT 25 mg filmovertrukne tabletter
AYVAKYT 50 mg filmovertrukne tabletter
AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter
AYVAKYT 200 mg filmovertrukne tabletter
AYVAKYT 300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

AYVAKYT 25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg avapritinib.

AYVAKYT 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg avapritinib.

AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg avapritinib.

AYVAKYT 200 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg avapritinib.

AYVAKYT 300 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg avapritinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

AYVAKYT 25 mg filmovertrukne tabletter

Rund, hvid filmovertrukket tablet med en diameter på 5 mm med præget tekst. På den ene side står der "BLU", og på den anden side står der "25".

AYVAKYT 50 mg filmovertrukne tabletter

Rund, hvid filmovertrukket tablet med en diameter på 6 mm med præget tekst. På den ene side står der "BLU", og på den anden side står der "50".

AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter

Rund, hvid filmovertrukket tablet med en diameter på 9 mm med "BLU" påtrykt med blå blæk på den ene side og "100" på den anden side.

AYVAKYT 200 mg filmovertrukne tabletter

Oval, hvid filmovertrukket tablet, som er 16 mm lang og 8 mm bred med "BLU" påtrykt med blå blæk på den ene side og "200" på den anden side.

AYVAKYT 300 mg filmovertrukne tabletter

Oval, hvid filmovertrukket tablet, som er 18 mm lang og 9 mm bred med "BLU" påtrykt med blå blæk på den ene side og "300" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Inoperabel eller metastatisk, gastrointestinal stromal tumor (GIST)

AYVAKYT er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med inoperable eller metastatiske, gastrointestinale stromale tumorer (GIST), der har trombocyt afledt vækstfaktorreceptor-alfa (PDGFRA) D842V-mutation.

Fremskreden systemisk mastocytose (AdvSM)

AYVAKYT er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med associeret hæmatologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastocelleukæmi (MCL) efter mindst én systemisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod kræft.

Dosering for GIST

For GIST er den anbefalede startdosis af avapritinib 300 mg oralt én gang dagligt på tom mave (se Administration).

Behandling bør fortsætte indtil forekomst af sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Udvælgelse af patienter til behandling af inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutation skal være baseret på en valideret testmetode.

Samtidig brug af avapritinib med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere bør undgås. Hvis samtidig brug med en moderat CYP3A-hæmmer ikke kan undgås, skal startdosen af avapritinib reduceres fra 300 mg til 100 mg oralt én gang dagligt (se pkt. 4.5).

Dosering for AdvSM

For AdvSM er den anbefalede startdosis af avapritinib 200 mg oralt én gang dagligt på tom mave (se Administration). Denne 200 mg dosis én gang dagligt er også den maksimale anbefalede dosis, som ikke må overskrides, til patienter med AdvSM.

Behandling bør fortsætte indtil forekomst af sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Behandling med avapritinib anbefales ikke hos patienter med et trombocytaltal $< 50 \times 10^9/L$ (se tabel 2 og pkt. 4.4).

Samtidig brug af avapritinib med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere bør undgås. Hvis samtidig brug med en moderat CYP3A-hæmmer ikke kan undgås, skal startdosen af avapritinib reduceres fra 200 mg til 50 mg oralt én gang dagligt (se pkt. 4.5).

Dosisjustering ved bivirkninger

Afbrydelse af behandling med eller uden dosisreduktion kan overvejes for at håndtere bivirkninger afhængig af deres sværhedsgrad og det kliniske billede.

Dosis skal justeres baseret på sikkerhed og tolerabilitet.

De anbefalede dosisreduktioner og dosisjusteringer i tilfælde af bivirkninger er angivet i tabel 1 og 2.

Tabel 1. Anbefalede dosisreduktioner for AYVAKYT i tilfælde af bivirkninger

Dosisreduktion	GIST (startdosis 300 mg)	AdvSM (startdosis 200 mg)
Første	200 mg én gang dagligt	100 mg én gang dagligt
Anden	100 mg én gang dagligt	50 mg én gang dagligt
Tredje	-	25 mg én gang dagligt

Tabel 2. Anbefalede dosisændringer for AYVAKYT i tilfælde af bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
Patienter med GIST eller AdvSM		
Intrakraniell blødning (se punkt 4.4)	Alle sværhedsgrader	Permanent seponering af AYVAKYT.
Kognitive effekter** (se punkt 4.4)	Grad 1	Fortsæt med samme dosis, reducer dosis, eller afbryd indtil bedring til baseline eller opklaring. Genoptag ved samme dosis eller ved en reduceret dosis.
	Grad 2 eller 3	Afbryd behandling indtil bedring til baseline, grad 1, eller opklaring. Genoptag ved samme dosis eller ved en reduceret dosis.
	Grad 4	Permanent seponering af AYVAKYT.
Andet (se også pkt. 4.4 og pkt. 4.8)	Grad 3 eller 4	Afbryd behandling indtil mindre end eller lig med grad 2. Genoptag ved samme dosis eller ved en reduceret dosis, hvis det skønnes nødvendigt.
Patienter med AdvSM		
Trombocytopeni (se pkt. 4.4)	Mindre end $50 \times 10^9/L$	Afbryd dosering, indtil trombocytallet er $\geq 50 \times 10^9/L$, genoptag så ved en reduceret dosis (se tabel 1). Hvis trombocytallet ikke forbedres til over $50 \times 10^9/L$, overvej støtte af trombocytfunktionen.

* Sværhedsgraden af bivirkninger vurdereret i henhold til *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* version 4.03 og 5.0

** Bivirkninger med påvirkning af almindelige dagligdags aktiviteter (ADL'er) for bivirkninger, som er grad 2 eller højere

Glemte doser

Hvis en dosis af avapritinib glemmes, skal patienten erstatte den glemte dosis, medmindre den næste planlagte dosis er inden for de næste 8 timer (se Administration). Hvis dosen ikke er blevet taget mindst 8 timer før den næste dosis, skal denne dosis udelades, og patienten skal genoptage behandlingen med den næste planlagte dosis.

Hvis patienten kaster op efter at have taget en dosis af avapritinib, skal patienten ikke tage en ekstra dosis men fortsætte med den næste planlagte dosis.

Særlige populationer

Ældre

Der anbefales ingen dosisjustering for patienter i alderen 65 år og derover (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der anbefales ingen dosisjustering for patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin inden for øvre normalgrænse [ULN] og aspartataminotransferase (ASAT) > ULN eller total bilirubin mere end 1 til 1,5 gange ULN og enhver ASAT) og moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin > 1,5 til 3,0 gange ULN og enhver ASAT). Avapritinib er ikke blevet undersøgt hos forsøgspersoner med svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion. Derfor kan anvendelse hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2) ikke anbefales.

Nedsat nyrefunktion

Der anbefales ingen dosisjustering for patienter med let eller moderat, nedsat nyrefunktion [kreatininclearance (CrCL) 30-89 ml/min estimeret ved Cockcroft-Gault]. Avapritinib er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL 15-29 ml/min) eller nyresygdom i slutstadiet (CrCL < 15 ml/min). Derfor kan anvendelse hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet ikke anbefales (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

AYVAKYTs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

AYVAKYT er til oral anvendelse.

Tabletterne skal tages på tom mave mindst 1 time før eller mindst 2 timer efter et måltid (se pkt. 5.2).

Patienter skal sluge tabletterne hele med et glas vand.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødninger

Avapritinib har været forbundet med en øget forekomst af blødningsbivirkninger, herunder alvorlige og svære bivirkninger, såsom gastrointestinal blødning og intrakraniell blødning hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST og AdvSM. Gastrointestinale blødningsbivirkninger var de hyppigst rapporterede blødningsbivirkninger under behandling af patienter med inoperabel eller metastatisk GIST med avapritinib, omend hepatisk blødning og tumorblødning også forekom (se pkt. 4.8).

Rutinemæssig overvågning for blødningsbivirkninger skal omfatte helbredsundersøgelser. Komplet blodtælling, herunder trombocytal og koagulationsparametre skal overvåges, specielt hos patienter

med tilstande, som prædisponerer for blødning, og hos patienter i behandling med antikoagulanter (f.eks. warfarin og phenprocoumon) eller andre samtidige lægemidler, som øger risikoen for blødning.

Intrakranielle blødninger

Bivirkningen intrakraniell blødning forekom hos patienter, som fik avapritinib. Inden initiering af avapritinib skal risikoen for intrakraniell blødning overvejes nøje hos patienter med potentiel øget risiko, herunder patienter med trombocytopeni, en vaskulær aneurisme eller en tidligere intrakraniell blødning eller en cerebrovaskulær hændelse inden for det foregående år.

Patienter, som oplever klinisk relevante neurologiske tegn og symptomer (f.eks. svær hovedpine, synsproblemer, somnolens, og/eller fokalt kraftnedsættelse) under behandling med avapritinib, skal afbryde dosering med avapritinib og informere deres læge med det samme. Hjernescanning med magnetisk-resonansscanning (MRI) eller computertomografi (CT) kan foretages efter lægens skøn, alt efter sværhedsgrad og det kliniske billede.

Hos patienter med observeret intrakraniell blødning under behandling med avapritinib, uanset sværhedsgrad, skal avapritinib seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Inoperabel eller metastatisk GIST

Den alvorlige bivirkning intrakraniell blødning blev rapporteret hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST, som fik avapritinib (se pkt. 4.8). Den nøjagtige virkningsmekanisme er ukendt.

Der er ingen erfaring fra kliniske studier med avapritinib hos patienter med hjernemetastaser.

Fremskreden systemisk mastocytose

Den alvorlige bivirkning intrakraniell blødning blev rapporteret hos patienter med AdvSM, som fik avapritinib (se pkt. 4.8). Den nøjagtige virkningsmekanisme er ukendt.

Forekomsten af intrakraniell blødning var øget hos patienter med trombocytaltal $< 50 \times 10^9/L$ og hos patienter, som fik en startdosis på ≥ 300 mg.

I betragtning af ovenstående skal der udføres en trombocytælling inden start af behandling. Avapritinib anbefales ikke til patienter med trombocytaltal $< 50 \times 10^9/L$. Efter start af behandling skal der udføres en trombocytælling hver anden uge i de første 8 uger uanset trombocytaltallet ved baseline. Efter 8 ugers behandling skal trombocytaltal kontrolleres hver anden uge (eller hyppigere som klinisk indiceret), hvis værdier er mindre end $75 \times 10^9/L$, hver 4. uge, hvis værdier er mellem 75 og $100 \times 10^9/L$, og som klinisk indiceret, hvis værdier er højere end $100 \times 10^9/L$.

Trombocytaltal på $< 50 \times 10^9/L$ skal behandles ved midlertidig afbrydelse af avapritinib. Støtte af trombocytfunktionen kan være nødvendig, og den anbefalede dosisjustering i tabel 2 skal følges (se pkt. 4.2). Trombocytopeni var generelt reversibel ved reduktion eller afbrydelse af avapritinib i kliniske studier. Dosis til patienter med AdvSM må ikke overstige 200 mg én gang dagligt.

Kognitive effekter

Kognitive effekter, såsom hukommelsessvækkelse, kognitiv forstyrrelse, forvirringstilstand og encefalopati, kan forekomme hos patienter, som får avapritinib (se pkt. 4.8). Virkningsmekanismen forbundet med de kognitive effekter er ikke kendt.

Det anbefales, at patienter overvåges klinisk for tegn og symptomer på kognitive hændelser, såsom ny eller øget glemsomhed, forvirring og/eller problemer med kognitiv funktion. Patienter skal informere deres læge med det samme, hvis de oplever nye eller forværrede kognitive symptomer.

For patienter med observerede, kognitive effekter relateret til behandling med avapritinib, skal den anbefalede dosisjustering i tabel 2 følges (se pkt. 4.2).

I kliniske studier forbedrede dosisnedsættelser eller -afbrydelser grad ≥ 2 kognitive bivirkninger sammenlignet med ingen handling.

Væskeretention

Forekomster af væskeretention, herunder alvorlige tilfælde af lokaliseret ødem (ansigtsødem, periorbitalt ødem, perifert ødem og/eller pleuraekssudat) eller generaliserede ødemer, er blevet rapporteret med hyppighedskategorien mindst almindelig hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST, som tager avapritinib. Andre lokaliserede ødemer (laryngealt ødem og/eller perikardieekssudat) er rapporteret med hyppigheden ”ikke almindelig” (se pkt. 4.8).

Lokaliserede (ansigtsødem, periorbitalt ødem, perifert ødem, lungeødem, pericardial og/eller pleuraekssudat) eller generaliserede ødemer og ascites er blevet observeret hos patienter med AdvSM med hyppighedskategorien mindst almindelig (se pkt. 4.8). Andre lokaliserede ødemer (laryngealt ødem) er rapporteret med hyppigheden ”ikke almindelig”.

Derfor anbefales det, at patienterne bliver evalueret for disse bivirkninger, herunder regelmæssig vurdering af vægt og luftvejssymptomer. En uventet, hurtig vægtøgning eller luftvejssymptomer, som angiver væskeretention, skal nøje undersøges, og nødvendig understøttende pleje samt behandlingsforanstaltninger, som f.eks. vanddrivende midler, skal påbegyndes. For patienter med ascites anbefales det at evaluere ætiologien af ascites.

Forlænget QT-interval

Forlængelse af QT-intervallet er blevet observeret hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST og AdvSM, som blev behandlet med avapritinib i kliniske studier. Forlængelse af QT-intervallet kan inducere en øget risiko for ventrikulære arytmier, herunder torsade de pointes.

Avapritinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt forlænget QT-interval eller med risiko for forlænget QT-interval (f.eks. på grund af samtidige lægemidler, præeksisterende hjertesygdom og/eller elektrolytforstyrrelser). Samtidig administration af stærke eller moderate CYP3A4-hæmmere bør undgås på grund af øget risiko for bivirkninger, herunder forlænget QT-interval og relaterede arytmier (se pkt. 4.5). Hvis samtidig brug af moderate CYP3A4-hæmmere ikke kan undgås, se pkt. 4.2 for instruktioner vedrørende dosisændring.

Vurdering af QT-intervallet med elektrokardiogram (EKG) bør overvejes, hvis avapritinib tages samtidig med lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet.

Mave-tarm-kanalen

Diarré, kvalme og opkastning var de hyppigst rapporterede bivirkninger i mave-tarm-kanalen hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST (se pkt. 4.8) og AdvSM (se pkt. 4.8). Patienter, som har diarré, kvalme og opkastning skal evalueres for at udelukke sygdomsrelaterede ætiologier. Understøttende behandling for bivirkninger i mave-tarm-kanalen, som er behandlingskrævende, kan omfatte kvalmestillende lægemidler, midler mod diarré eller syredæmpende lægemidler.

Hydreringsstatus hos patienter, der oplever bivirkninger i mave-tarm-kanalen, skal nøje overvåges og behandles i henhold til klinisk standardpraksis.

Laboratorieundersøgelser

Behandling med avapritinib hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST og AdvSM er forbundet med anæmi, neutropeni og/eller trombocytopeni. Komplet blodtælling skal udføres regelmæssigt under behandlingen med avapritinib. Se også intrakranielle blødninger ovenfor i dette afsnit og i pkt. 4.8.

Behandling med avapritinib hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST og AdvSM er forbundet med forhøjede værdier af bilirubin og levertransaminaser (se pkt. 4.8). Leverfunktionen (transaminaser og bilirubin) skal overvåges regelmæssigt hos patienter, der får avapritinib.

CYP3A4-hæmmere og -inducere

Samtidig administration med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere bør undgås, da det kan øge plasmakoncentrationen af avapritinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administration med stærke eller moderate CYP3A-inducere bør undgås, da det kan nedsætte plasmakoncentrationerne af avapritinib (se pkt. 4.5).

Lysfølsomhedsreaktion

Udsættelse for direkte sollys skal undgås eller minimeres pga. risikoen for fototoksicitet forbundet med behandling med avapritinib. Patienterne skal instrueres om at tage forholdsregler, såsom beskyttende tøj og solcreme med høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aktive stoffer, som kan have indflydelse på avapritinib

Kraftige og moderate CYP3A-hæmmere

Samtidig administration af avapritinib med en stærk CYP3A-hæmmer øgede plasmakoncentrationer af avapritinib og kan resultere i øget forekomst af bivirkninger. Samtidig administration af itraconazol (200 mg to gange dagligt på dag 1 efterfulgt af 200 mg én gang dagligt i 13 dage) med en enkelt dosis af avapritinib på 200 mg på dag 4 hos raske forsøgspersoner øgede avapritinib C_{max} 1,4 gange og AUC_{0-inf} 4,2 gange, i forhold til en dosis af avapritinib på 200 mg administreret alene.

Samtidig brug af avapritinib med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere (såsom antisvampemidler, inklusive ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; visse makrolider, såsom erythromycin, clarithromycin og telithromycin; aktive stoffer til behandling af human immundefekt virus infektioner/erhvervet immundefekt syndrom (HIV/AIDS), såsom cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir; samt conivaptan for hyponatriæmi og boceprevir til behandling af hepatitis), herunder grapefrugt eller grapefrugtjuice bør undgås. Hvis samtidig brug med en moderat CYP3A-hæmmer ikke kan undgås, skal startdosen af avapritinib reduceres fra 300 mg til 100 mg oralt én gang dagligt for patienter med GIST og fra 200 mg til 50 mg oralt én gang dagligt for patienter med AdvSM (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kraftige og moderate CYP3A-inducere

Samtidig administration af avapritinib med en stærk CYP3A-inducer reducerede plasmakoncentrationerne af avapritinib og kan resultere i nedsat virkning af avapritinib. Samtidig administration af rifampicin (600 mg én gang dagligt i 18 dage) med en enkelt dosis avapritinib på 400 mg på dag 9 hos raske forsøgspersoner reducerede avapritinib C_{max} med 74 % og AUC_{0-inf} med 92 %, i forhold til en dosis avapritinib på 400 mg administreret alene.

Samtidig administration af avapritinib med stærke og moderate CYP3A-inducere (f.eks. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, fosphenytoin, primidon, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, dabrafenib, nafcillin eller *hypericum perforatum*, også kendt som perikum) bør undgås.

Avapritinibs virkning på andre aktive stoffer

In vitro-undersøgelser har vist, at avapritinib er en direkte hæmmer af CYP3A og en tidsafhængig hæmmer af CYP3A. Derfor kan avapritinib potentielt øge plasmakoncentrationerne af samtidigt administrerede lægemidler, der er substrater for CYP3A.

In vitro-undersøgelser indikerede, at avapritinib er en inducer af CYP3A. Derfor kan avapritinib potentielt mindske plasmakoncentrationerne af samtidigt administrerede lægemidler, der er substrater for CYP3A.

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af avapritinib og CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk indeks, da deres plasmakoncentrationer kan ændres.

Avapritinib er en hæmmer af P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K og BSEP *in vitro*. Derfor har avapritinib potentialet til at ændre koncentrationerne af substrater for disse transportører.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/prævention hos mænd og kvinder

Fertile kvinder skal informeres om, at avapritinib kan forårsage fosterskader (se pkt. 5.3).

Graviditetsstatus for fertile kvinder skal bekræftes, før start af AYVAKYT-behandling.

Fertile kvinder og mænd med fertile kvindelige partnere skal anvende effektiv prævention under behandlingen med AYVAKYT og i 1 måned efter den sidste dosis AYVAKYT.

Patienter skal tilrådes at kontakte deres læge øjeblikkeligt, hvis de bliver gravide, eller hvis der er mistanke om graviditet, mens de tager AYVAKYT.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af avapritinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

AYVAKYT bør ikke anvendes under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender kontraception.

Hvis AYVAKYT anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager AYVAKYT, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om avapritinib/metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal seponeres under behandling med AYVAKYT og i 2 uger efter sidste dosis.

Fertilitet

Der er ingen data om AYVAKYTs virkning på human fertilitet. Der sås ingen relevante indvirkninger på fertiliteten i et fertilitetsstudie hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

AYVAKYT kan forårsage bivirkninger såsom kognitive effekter, der kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienterne bør gøres opmærksomme på potentialet for bivirkninger, der påvirker deres evne til at koncentrere sig og reagere. Patienter, som får disse bivirkninger, skal udvise ekstra forsigtighed, når de kører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdatabasen omfatter i alt 585 patienter med GIST (alle doser), af hvilke 550 patienter fik avapritinib med en startdosis på 300 mg eller 400 mg, såvel som 193 patienter tilmeldt studier vedrørende AdvSM (alle doser), hvoraf 126 patienter fik avapritinib med en startdosis på 200 mg, se pkt. 5.1.

Inoperabel eller metastatisk GIST

De mest almindelige bivirkninger af enhver grad under behandling med avapritinib med en startdosis på 300 mg eller 400 mg var kvalme (45 %), træthed (40 %), anæmi (39 %), periorbitalt ødem (33 %), ansigtsødem (27 %), hyperbilirubinæmi (28 %), diarré (26 %), opkastning (24 %), perifert ødem (23 %), øget tåreflåd (22 %), nedsat appetit (21 %) og hukommelsessvækkelse (20 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 23 % af patienter, der fik avapritinib. De mest almindelige, alvorlige bivirkninger (SAR'er) under behandling med avapritinib var anæmi (6 %) og pleuraekssudat (1 %).

De mest almindelige bivirkninger, der førte til permanent seponering af behandling, var træthed, encefalopati og intrakraniell blødning (< 1 % hver). Bivirkninger, der medførte en dosisreduktion, inkluderede anæmi, træthed, nedsat neutrofilantal, forhøjet bilirubin i blodet, hukommelsessvækkelse, kognitiv lidelse, periorbitalt ødem, kvalme og ansigtsødem.

Fremskreden systemisk mastocytose

De mest almindelige bivirkninger af enhver grad under behandling med avapritinib med en startdosis på 200 mg var periorbitalt ødem (38 %), trombocytopeni (37 %), perifert ødem (33 %) og anæmi (22 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 12 % af patienter, der fik avapritinib. De mest almindelige, alvorlige bivirkninger (SAR'er) under behandling med avapritinib var subduralt hæmatom (2 %), anæmi (2 %) og blødning (2 %).

Af patienter med AdvSM, som blev behandlet med en dosis på 200 mg, havde 7,1 % bivirkninger, der medførte permanent seponering af behandling. Subduralt hæmatom forekom hos to patienter (1,6 %). Kognitiv lidelse, forøget stemningsleje, diarré, opmærksomhedsforstyrrelse, nedsat hæmoglobin, ændringer i hårfarve, nedsat libido, kvalme, neutropeni, præmatur menopause og trombocytopeni forekom hos én patient (0,8 % hver). Bivirkninger, som medførte en dosisreduktion, inkluderede trombocytopeni, neutropeni, periorbitalt ødem, kognitive lidelse, perifert ødem, nedsat trombocytantal, nedsat neutrofilantal, anæmi, asteni, træthed, artralgi, øget alkalisk fosfatase i blodet, øget bilirubin i blodet og nedsat leukocytantal.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der blev rapporteret i kliniske studier hos >1 % af patienterne med GIST, er anført nedenfor (Tabel 3) i henhold til MedDRA systemorganklasse og hyppighed med undtagelse af bivirkningerne, som er nævnt i pkt. 4.4, som er inkluderet uanset hyppighed. For patienter med AdvSM er bivirkninger, der blev rapporteret i kliniske studier hos ≥ 3 % af patienterne, anført nedenfor (Tabel 4).

Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjældent ($< 1/10.000$).

Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter aftagende sværhedsgrad.
Inoperabel eller metastatisk GIST

Tabel 3. Bivirkninger rapporteret i kliniske studier med patienter med inoperabel eller metastatisk GIST behandlet med avapritinib

Systemorganklasse/hyppighedskategori	Bivirkninger	Alle grader %	Grader ≥ 3 %
Infektioner og parasitære sygdomme			
Almindelig	Konjunktivitis	2,0	-
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			
Ikke almindelig	Tumorbldning	0,2	0,2
Blod og lymfesystem			
Meget almindelig	Anæmi	39,6	20,4
	Reduceret antal hvide blodlegemer	14,0	3,1
	Reduceret antal neutrofiler	15,8	8,9
Almindelig	Trombocytopeni	8,4	0,9
	Reduceret antal lymfocytter	4,7	2,2
Metabolisme og ernæring			
Meget almindelig	Nedsat appetit	21,1	0,5
Almindelig	Hypofosfatæmi	8,9	2,5
	Hypokaliæmi	6,0	0,9
	Hypomagnesæmi	3,8	0,4
	Hyponatriæmi	1,3	0,7
	Dehydrering	1,8	0,5
	Hypoalbuminæmi	2,4	-
	Hypokalcæmi	2,2	0,4
Psyriske forstyrrelser			
Almindelig	Forvirringstilstand	4,7	0,5
	Depression	4,2	0,4
	Angst	1,8	-
	Søvnløshed	3,8	-
Nervesystemet			
Meget almindelig	Hukommelsessvækkelse	22,7	0,9
	Kognitiv lidelse	11,8	0,9
	Svimmelhed	10,5	0,2
	Smagsforstyrrelse	12,7	-
Almindelig	Intrakraniel blødning ¹	1,6	1,1
	Mental funktionsnedsættelse ²	5,6	0,7
	Perifer neuropati	8,5	0,4
	Døsighed	1,8	-
	Afasi	1,8	-
	Hypokinesi	1,3	0,2
	Hovedpine	8,0	0,2
	Balanceforstyrrelse	1,6	-
	Taleforstyrrelse	4,5	-
	Tremor	2,2	0,2
Ikke almindelig	Encefalopati	0,9	0,5
Øjne			
Meget almindelig	Øget tåreflåd	22,2	-
Almindelig	Okulær blødning ³	1,1	-
	Sløret syn	2,9	-
	Konjunktival blødning	2,4	-
	Fotofobi	1,6	-

Systemorganklasse/hyppighedskategori	Bivirkninger	Alle grader %	Grader ≥ 3 %
Øre og labyrinth			
Almindelig	Vertigo	2,4	-
Hjerte			
Ikke almindelig	Perikardieekssudat	0,9	0,2
Vaskulære sygdomme			
Almindelig	Hypertension	3,3	1,1
Luftveje, thorax og mediastinum			
Almindelig	Pleuraekssudat	6,0	0,9
	Dyspnø	6,0	0,7
	tilstoppet næse	1,5	-
	Hoste	2,2	-
Mave-tarm-kanalen			
Meget almindelig	Mavesmerter	10,9	1,1
	Opkastning	24,2	0,7
	Diarré	26,4	2,7
	Kvalme	45,1	1,5
	Tørhed	10,9	0,2
	Gastroøsofagal refluks sygdom	12,9	0,5
Almindelig	Gastrointestinal blødning ⁴	2,2	1,6
	Ascites	7,5	1,3
	Forstoppelse	5,8	-
	Dysfagi	2,4	0,4
	Stomatitis	2,4	-
	Flatulens	1,6	-
	Hypersekretion af spyt	1,5	-
Lever og galdeveje			
Meget almindelig	Hyperbilirubinæmi	27,5	5,8
Ikke almindelig	Leverblødning	0,2	0,2
Hud og subkutane væv			
Meget almindelig	Ændringer i hårfarve	15,3	0,2
	Udslæt	12,7	1,6
Almindelig	Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom	1,3	-
	Lysfølsomhedsreaktion	1,1	-
	Hyperpigmentering af huden	1,1	-
	Pruritus	2,9	-
	Alopeci	9,6	-
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Almindelig	Myalgi	2,0	-
	Artralgi	1,8	-
	Rygsmarter	1,1	-
	Muskelspasmer	1,6	-
Nyrer og urinveje			
Almindelig	Akut nyreskade	2,0	0,9
	Forhøjet blodkreatinin	4,4	-
	Hæmaturi	1,1	-

Systemorganklasse/hyppighedskategori	Bivirkninger	Alle grader %	Grader ≥ 3 %
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Meget almindelig	Ødem ⁵ Træthed	70,2 39,6	4,7 5,3
Almindelig	Asteni Pyreksi Utilpashed Kuldefornemmelse	7,8 1,8 2,5 2,9	1,6 0,2 0,2 -
Undersøgelser			
Meget almindelig	Øgede transaminaser	12,4	0,9
Almindelig	Forlænget QT på ekg Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet Vægttab Vægtstigning Forhøjet indhold af laktatdehydrogenase i blodet	2,0 3,3 7,5 4,7 1,3	0,2 0,4 0,2 - -

¹ Intrakraniell blødning (herunder hjerneblødning, intrakraniell blødning, subduralt hæmatom, cerebralt hæmatom)

² Mental funktionsnedsættelse (herunder opmærksomhedsforstyrrelse, mental funktionsnedsættelse, mentale statusændringer, demens)

³ Okulær blødning (herunder øjenblødning, retinal blødning, glaslegemeblødning)

⁴ Gastrointestinal blødning (herunder ventrikelblødning, gastrointestinal blødning, blødning i den øvre del af mave-tarm-kanalen, rektal blødning, melæna)

⁵ Ødem (herunder periorbitalt ødem, perifert ødem, ansigtsødem, øjenlågsødem, væskeretention, generaliseret ødem, orbitalt ødem, øjenødem, ødem, perifer hævelse, hævet ansigt, hævede øjne, konjunktivalt ødem, laryngealt ødem, lokaliseret ødem, hævede læber)

-: ingen bivirkninger rapporteret med grader ≥ 3

Fremskreden systemisk mastocytose

Tabel 4. Bivirkninger rapporteret i kliniske studier med patienter med fremskreden systemisk mastocytose behandlet med avapritinib med en startdosis på 200 mg

Systemorganklasse/hyppighedskategori	Bivirkninger	Alle grader %	Grader ≥ 3 %
Blod og lymfesystem			
Meget almindelig	Trombocytopeni*	46,8	23,0
	Anæmi*	23,0	11,9
	Neutropeni*	21,4	19,0
Almindelig	Leukopeni*	8,7	2,4
Psykkiske forstyrrelser			
Almindelig	Forvirringstilstand	1,6	-
Nervesystemet			
Meget almindelig	Smagsforstyrrelse*	15,9	0,8
	Kognitiv lidelse	11,9	1,6
Almindelig	Hovedpine	7,9	-
	Hukommelsessvækkelse*	5,6	-
	Svimmelhed	5,6	-
	Perifer neuropati ¹	4,8	-
	Intrakraniell blødning ²	2,4	0,8
Øjne			
Almindelig	Øget tåreflåd	6,3	-
Hjerte			

Systemorganklasse/hyppighedskategori	Bivirkninger	Alle grader %	Grader ≥ 3 %
Ikke almindelig	Perikardieekssudat	0,8	-
Luftveje, thorax og mediastinum			
Almindelig	Næseblod	5,6	-
	Pleuraekssudat	2,4	-
Mave-tarm-kanalen			
Meget almindelig	Diarré	14,3	1,6
	Kvalme	12,7	-
Almindelig	Opkastning*	8,7	0,8
	Gastroøsofagal refluxsygdom*	4,8	-
	Ascites*	4,0	0,8
	Tørhed*	4,0	-
	Forstoppelse	3,2	-
	Mavesmerter*	3,2	-
	Gastrointestinal blødning ³	2,4	1,6
Lever og galdeveje			
Almindelig	Hyperbilirubinæmi*	7,9	0,8
Hud og subkutane væv			
Meget almindelig	Ændringer i hårfarve	15,1	-
Almindelig	Udslæt*	7,9	0,8
	Alopeci	7,1	-
Ikke almindelig	Lysfølsomhedsreaktion	0,8	-
Nyre og urinveje			
Ikke almindelig	Akut nyreskade*	0,8	-
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Almindelig	Artralgi	4,8	0,8
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Meget almindelig	Ødem ⁴	69,8	4,8
	Træthed*	18,3	2,4
Almindelig	Smerter	3,2	-
Undersøgelser			
Almindelig	Vægtstigning	6,3	-
	Forhøjet indhold af alkalisk fosfatase i blodet	4,8	1,6
	Forhøjet indhold af transaminaser i blodet*	4,8	-
	Forlænget QT på ekg	1,6	0,8
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			
Almindelig	Kontusion	3,2	-

¹ Perifer neuropati (herunder paræstesi, perifer neuropati, hypoæstesi)

² Intrakraniell blødning (herunder intrakraniell blødning, subduralt hæmatom)

³ Gastrointestinal blødning (herunder ventrikelblødning, gastrointestinal blødning, melæna)

⁴ Ødem (herunder periorbitalt ødem, perifert ødem, ansigtsødem, øjenlågsødem, væskeretention, generaliseret ødem, ødem, perifer hævelse, hævet ansigt, hævede øjne, konjunktivalt ødem, laryngealt ødem, lokaliseret ødem)

* Omfatter kombinerede termer, der repræsenterer lignende medicinske koncepter.

-: Ingen bivirkninger rapporteret

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Intrakraniel blødning

Inoperabel eller metastatisk GIST Intrakraniel blødning forekom hos 10 (1,7 %) ud af 585 patienter med GIST (alle doser) og hos 9 (1,6 %) ud af 550 patienter med GIST, som fik avapritinib med en startdosis på 300 mg eller 400 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4).

Tilfælde af intrakraniel blødning (alle grader) forekom mellem 8 uger og 84 uger efter start af avapritinib med en median tid til indtræden på 22 uger. Mediantiden til forbedring og symptomophør var 25 uger for intrakraniel blødning af grad ≥ 2 .

Fremskreden systemisk mastocytose

Intrakraniel blødning forekom hos i alt (uanset årsag) 4 (3,2 % af de 126 patienter med AdvSM, som fik avapritinib ved en startdosis på 200 mg én gang dagligt uanset trombocytaltal inden start af behandling. Hos 3 af disse 4 patienter blev hændelsen vurderet som relateret til avapritinib (2,4 %). Risikoen for intrakraniel blødningshændelser er højere hos patienter med trombocytaltal $< 50 \times 10^9/l$. Intrakraniel blødning forekom hos i alt (uanset årsag) 3 (2,5 %) af de 121 patienter med AdvSM, som modtog en startdosis på 200 mg én gang dagligt og havde et trombocytaltal på $\geq 50 \times 10^9/l$ inden start af behandling (se pkt. 4.4). Hos 2 af de 3 patienter blev hændelsen vurderet som relateret til avapritinib (1,7 %). Af 126 patienter behandlet med den anbefalede startdosis på 200 mg én gang dagligt havde 5 trombocytaltal $< 50 \times 10^9/l$ inden start af behandling, hvoraf en patient oplevede en intrakraniel blødning.

Tilfælde af intrakraniel blødning (alle grader) forekom mellem 12,0 uger og 15,0 uger efter start af avapritinib med en median tid til indtræden på 12,1 uger.

I kliniske forsøg med avapritinib var forekomsten af intrakraniel blødning var øget hos patienter, som fik en startdosis på ≥ 300 mg én gang dagligt, sammenlignet med patienter, som fik den anbefalede startdosis på 200 mg én gang dagligt. Af de 50 patienter, som fik en startdosis på ≥ 300 mg én gang dagligt, oplevede 8 (16,0 %) en hændelse (uanset årsag) med intrakraniel blødning uanset trombocytaltal inden start af behandling. Hos 6 af de 8 patienter blev hændelsen vurderet som relateret til avapritinib (12,0 %). Af disse 50 patienter havde 7 trombocytaltal $< 50 \times 10^9/L$ inden start af behandling, hvoraf fire patienter havde intrakraniel blødning, der blev vurderet som relateret til avapritinib i tre af fire tilfælde. Fire af 43 patienter med trombocytaltal $\geq 50 \times 10^9/L$ inden start af behandling havde intrakraniel blødning, som blev vurderet som relateret til avapritinib i tre af fire tilfælde.

Dødelige hændelser med intrakraniel blødning er forekommet hos mindre end 1 % af patienter med AdvSM (alle doser).

Den maksimale dosis for patienter med AdvSM må ikke overstige 200 mg én gang dagligt.

Kognitive effekter

En bredt spektrum af kognitive effekter, som generelt er reversible (med intervention), kan forekomme hos patienter, som får avapritinib. Kognitive effekter blev behandlet med dosisafbrydelse og/eller -reduktion, og 2,7% medførte permanent seponering af behandling med avapritinib.

Inoperabel eller metastatisk GIST

Kognitive effekter forekom hos 194 (33 %) ud af 585 patienter med GIST (alle doser) og hos 182 (33 %) ud af 550 patienter med GIST, som fik avapritinib ved en startdosis på enten 300 eller 400 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4). Hos patienter, som oplevede en hændelse (enhver grad), var mediantiden til indtræden 8 uger.

De fleste kognitive effekter var grad 1, hvor grad ≥ 2 forekom hos 11 % af de 550 patienter. Hos patienter, som oplevede en kognitiv effekt af grad ≥ 2 (påvirker almindelige dagligdags aktiviteter), var mediantiden til forbedring 15 uger.

Hukommelsessvækkelse forekom hos 20 % af patienterne, < 1 % af disse hændelser var grad 3. Kognitiv lidelse forekom hos 12 % af patienterne; < 1 % af disse hændelser var grad 3.

Forvirringstilstand forekom hos 5 % af patienterne; < 1 % af disse hændelser var grad 3. Encefalopati forekom hos < 1 % af patienterne; < 1 % af disse hændelser var grad 3. Alvorlige bivirkninger i form af kognitive effekter blev rapporteret hos 9 ud af 585 (1,5 %) af GIST-patienterne (alle doser), hvoraf 7 af de 550 (1,3 %) patienter blev observeret i GIST-gruppen, der fik en startdosis på enten 300 eller 400 mg én gang dagligt.

I alt krævede 1,3 % af patienterne permanent seponering af avapritinib på grund af en kognitiv effekt.

Kognitive effekter forekom hos 37 % af patienterne ≥ 65 år, som fik en startdosis på enten 300 eller 400 mg én gang dagligt.

Fremskreden systemisk mastocytose

Kognitive effekter forekom hos 51 (26 %) ud af 193 patienter med AdvSM (alle doser) og hos 23 (18 %) ud af 126 patienter med AdvSM, som fik avapritinib med en startdosis på 200 mg (se pkt. 4.4). Hos patienter med AdvSM behandlet med en startdosis på 200 mg, og som oplevede en hændelse (enhver grad), var mediantiden til indtræden 12 uger (interval: 0,1 uge til 108,1 uger).

De fleste kognitive effekter var grad 1, hvor grad ≥ 2 forekom hos 7 % af de 126 patienter behandlet med en startdosis på 200 mg. Mediantiden til forbedring hos patienter, som oplevede en kognitiv effekt af grad ≥ 2 (påvirker almindelige dagligdags aktiviteter), var 6 uger.

Kognitiv lidelse forekom hos 12 %, hukommelsessvækkelse forekom hos 6 % og forvirringstilstand forekom hos 2 % af patienter med AdvSM, som blev behandlet med en startdosis på 200 mg. Ingen af disse hændelser var grad 4.

Alvorlige bivirkninger forbundet med kognitive effekter blev rapporteret hos 1 af de 193 (<1 %) patienter med AdvSM (alle doser). Ingen bivirkninger blev observeret hos AdvSM-gruppen, som fik en startdosis på 200 mg én gang dagligt.

I alt krævede 1,6 % af patienterne med AdvSM (alle doser) permanent seponering af avapritinib på grund af en bivirkning forbundet med en kognitiv effekt, 8 % krævede en dosisafbrydelse og 9 % krævede en dosisreduktion.

Kognitive effekter forekom hos 20 % af patienterne ≥ 65 år, som fik en startdosis på 200 mg én gang dagligt.

Ældre

Inoperabel eller metastatisk GIST

I NAVIGATOR og VOYAGER (N=550) (se pkt. 5.1) var 39 % af patienter 65 år og ældre, og 9 % var 75 år og derover. Sammenlignet med yngre patienter (< 65) havde flere patienter ≥ 65 år indberettet bivirkninger, der førte til dosisnedsættelse (55 % versus 45 %) og dosisseponering (18 % versus 4 %). Typerne af de indberettede bivirkninger var ens uanset alder. Ældre patienter rapporterede flere bivirkninger af grad 3 eller højere sammenlignet med yngre patienter (63 % versus 50 %).

Fremskreden systemisk mastocytose

Af patienter behandlet med en dosis på 200 mg i EXPLORER og PATHFINDER (N=126) (se pkt. 5.1) var 63 % af patienter 65 år eller derover og 21 % var 75 år og derover. Sammenlignet med yngre patienter (< 65) havde flere patienter ≥ 65 år indberettet bivirkninger, der førte til dosisnedsættelse (62 % versus 73 %). En lignende andel af patienter rapporterede bivirkninger, der medførte dosisseponering (9 % versus 6 %). Typerne af de indberettede bivirkninger var ens uanset alder. Ældre patienter rapporterede flere bivirkninger af grad 3 eller højere (63,3 %) sammenlignet med yngre patienter (53,2 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering i kliniske studier med avapritinib. Den maksimale dosis af avapritinib undersøgt klinisk er 600 mg oralt én gang dagligt. Bivirkningerne set ved denne dosis var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen ved 300 mg eller 400 mg én gang dagligt (se pkt. 4.8).

Behandling

Der findes ingen kendt antidot mod en overdosis af avapritinib. I tilfælde af en formodet overdosis, skal avapritinib afbrydes, og understøttende behandling startes. Baseret på avapritinibs store fordelingsvolumen og udtalte proteinbinding vil dialyse sandsynligvis ikke kunne fjerne avapritinib i nævneværdigt omfang.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmer, ATC-kode: L01EX18.

Virkningsmekanisme

Avapritinib er en type 1-kinasehæmmer, der har vist biokemisk *in vitro* aktivitet på PDGFRA D842V- og KIT D816V-mutanter forbundet med resistens over for imatinib, sunitinib og regorafenib med halve maksimalt hæmmende koncentrationer (IC_{50}) på hhv. 0,24 nM og 0,27 nM, og højere styrke mod de klinisk relevante mutanter KIT exon 11, KIT exon 11/17 og KIT exon 17 end mod KIT vildtype-enzym.

Avapritinib hæmmede i celleanalyser autofosforylering af KIT D816V og PDGFRA D842V med IC_{50} på hhv. 4 nM og 30 nM. Avapritinib hæmmede i celleanalyser proliferation af KIT mutante celler, herunder en murin mastocytom cellelinje og en human mastcelleleukæmi cellelinje. Avapritinib hæmmede desuden vækst i en xenotransplantationsmodel af murint mastocytom med en KIT exon 17-mutation.

Farmakodynamisk virkning

Potentiale til at forlænge QT-intervallet

Avapritinibs evne til at forlænge QT-intervallet blev vurderet hos 27 patienter, som fik avapritinib ved doser på 300/400 mg én gang dagligt i et åbent studie med én behandlingsgruppe bestående af patienter med GIST. Den estimerede gennemsnitlige ændring fra baseline i QTcF var 6,55 ms (90 % konfidensinterval [KI]: 1,80 til 11,29) ved den observerede steady state geometriske gennemsnitlige C_{max} på 899 ng/ml. Ingen effekt på hjertefrekvens eller hjerteledning (PR-, QRS- og RR-intervaller) blev observeret.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier vedrørende inoperabel eller metastatisk GIST

Avapritinibs virkning og sikkerhed blev vurderet i et åbent, enkeltarmet, klinisk multicenterstudie (**BLU-285-1101; NAVIGATOR**). Patienter med en bekræftet diagnose på GIST og en *Eastern Clinical Oncology Group* (ECOG) *performance status* (PS) på 0 til 2 (58 % og 3 % af patienterne havde hhv. ECOG status 1 og 2) blev inkluderet i studiet. I alt 217 patienter fik en startdosis på enten 300 mg eller 400 mg én gang dagligt.

Virksomheden blev evalueret på grundlag af samlet responsrate (ORR) i henhold til RECIST-kriterierne (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) v1.1 modificeret for patienter med inoperabel eller metastatisk GIST (mRECIST v1.1) og responsvarighed (DOR), som evalueret af en blindet uafhængig central vurdering (BICR – *Blinded Independent Central Review*).

Derudover har i alt 239 patienter fået behandling med avapritinib ved den relevante startdosis i et igangværende åbent, randomiseret fase 3-studie (BLUE-285-1303; VOYAGER) i hvilket PFS er det primære endepunkt. Yderligere seksoghalvfems patienter fik avapritinib i dette studie efter sygdomsprogression på kontrolbehandlingen med regorafinib (overkrydsning). På den sidste skæringsdato for data, den 9. marts 2020, var medianen for behandlingsvarighed 8,9 måneder hos patienter med GIST, som har PDGFRA D842V-mutationen og blev inkluderet i dette studie, der tilvejebringer nogle prelimære komparative sikkerhedsdata.

PDGFRA D842V-mutation

I alt 38 patienter med inoperabel eller metastatisk GIST, som havde PDGFRA D842V-mutationen blev inkluderet og behandlet med avapritinib med en startdosis på enten 300 mg eller 400 mg én gang dagligt. I NAVIGATOR studiet fik 71 % af patienterne med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutationen reduceret dosis til 200 mg eller 100 mg én gang dagligt under behandlingsforløbet. Mediantiden til dosisreduktion var 12 uger. GIST-patienter skulle have inoperabel eller metastatisk sygdom og en dokumenteret PDGFRA D842V-mutation bekræftet via en lokalt tilgængelig diagnostisk test. Efter 12 måneder fik 27 patienter stadig avapritinib, hvoraf 22 % fik 300 mg én gang dagligt, 37 % fik 200 mg én gang dagligt og 41 % fik 100 mg én gang dagligt.

Demografi og sygdoms karakteristika ved baseline var: gennemsnitsalder på 64 år (interval: 29 til 90 år), 66 % mænd, 66 % hvide, ECOG PS på 0-2 (hhv. 61 % og 5 % af patienterne havde en ECOG status på 1 og 2), 97 % havde metastatisk sygdom, den største mællæsion var > 5 cm hos 58% af patienterne, 90 % havde tidligere fået foretaget kirurgisk resektion, og medianantallet af tidligere behandlingslinjer med tyrosinkinasehæmmere var 1 (interval: 0 til 5).

Effektresultaterne fra BLU-285-1101 studiet (NAVIGATOR) for GIST-patienter med PDGFRA D842V-mutationen er opsummeret i tabel 5. Værdierne repræsenterer en median opfølgingsvarighed på 26 måneder på tværs af alle patienter med PDGFRA D842V-mutationer, som var i live. Den mediane OS var ikke blevet nået, da 74 % af patienter stadig var i live. Median progressionsfri overlevelse var 24 måneder. Radiografisk tumorreduktion blev observeret hos 98 % af patienterne.

Tabel 5. Effektresultater for PDGFRA D842V-mutation hos GIST-patienter (NAVIGATOR-studiet)

Effektparameter	N = 38
mRECIST 1.1 ORR ¹ , (%) (95 % KI)	95 (82,3; 99,4)
CR	13
PR	82
DOR (måneder), median (KI)	22,1 (14,1; NE)

Forkortelser: KI=konfidensinterval; CR=komplet respons; DOR=responsvarighed; mRECIST 1.1=*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* v1.1 modificeret for patienter med inoperabel eller metastatisk GIST; N=antal patienter; NE=kan ikke estimeres; ORR=samlet responsrate; PR=delvist respons

¹ORR defineres som patienter, som opnåede et CR eller PR (CR + PR)

Hos patienter med PDGFRA D842V-muteret GIST behandlet med startdoser på 300 eller 400 mg én gang dagligt var ORR'en baseret på central, radiologisk gennemgang ifølge mRECIST v1.1 kriterierne 95 %.

Foreløbige resultater fra det igangværende fase 3-studie BLU-285-1303 (VOYAGER) i en undergruppe bestående af 13 patienter med PDGFRA D842V-mutationer viste, at der var rapporteret partiel respons hos 3 ud af 7 patienter i avapritinib-gruppen (43 % ORR) og hos ingen af de 6 patienter i regorafenib-gruppen (0 % ORR). Den mediane PFS kunne ikke estimeres hos patienter med PDGFRA D842V-mutationer, som var randomiseret til avapritinib (95 % KI: 9,7, NE) sammenlignet med 4,5 måneder hos patienter, som fik regorafenib (95 % KI: 1,7, NE).

Kliniske studier vedrørende fremskreden systemisk mastocytose

Avapritinibs virkning og sikkerhed blev vurderet i et åbent, enkeltarmet, klinisk, fase 2-, multicenterstudie BLU-285-2202 (PATHFINDER). Egnede patienter skulle have en ECOG PS på 0 til 3. Patienter med AHN med høj og meget høj risiko, såsom AML eller høj-risiko MDS, og Philadelphia kromosom-positive maligniteter, blev udelukket. Lægemidler til palliativ og understøttende behandling var tilladt. Populationen med evaluérbare respons i henhold til de modificerede IWG-MRT-ECNM kriterier, som bedømt af en central komité, inkluderer patienter med diagnosen AdvSM, som havde fået mindst 1 dosis avapritinib, havde fået foretaget mindst 2 knoglemarvsvurderinger efter baseline, og som havde deltaget i studiet i mindst 24 uger eller havde haft et forsøgsafsluttende besøg. Det primære effektmål var ORR ifølge de modificerede IWG-MRT-ECNM kriterier, som bedømt af den centrale komité. Af de 107 patienter tilmeldt studiet havde 67 patienter fået mindst én tidligere systemisk behandling og blev behandlet med en startdosis på 200 mg administreret oralt én gang dagligt.

Vurderingen af det primære effektmål var baseret på i alt 47 patienter med AdvSM, som var evaluérbare ifølge de modificerede IWG-MRT-ECNM responskriterier, var tilmeldt studiet, havde fået mindst én tidligere systemisk behandling og blev behandlet med en startdosis på 200 mg avapritinib én gang dagligt, hvoraf 78,7 % af patienter tidligere havde fået midostaurin, 17,0 % cladribin, 14,9 % interferon alpha, 10,6 % hydroxycarbamid og 6,4 % azacitidin. Syvogtredive (37 %) af de 47 patienter med AdvSM, som havde fået mindst én tidligere systemisk behandling og en startdosis på 200 mg avapritinib, havde én eller flere dosisreduktioner under behandling med en mediantid til dosisreduktion på 6 uger. Forsøgspopulationens karakteristika var: Gennemsnitsalder på 69 år (interval: 31 til 86 år), 70 % mænd, 92 % hvide, ECOG PS på 0-3 (hhv. 66 % og 34 % af patienter havde en ECOG PS på 0-1 og 2-3), og 89 % havde en påviselig KIT D816V-mutation. Inden start af behandling med avapritinib, var median infiltration af mastceller i knoglemarven 70 %, det gennemsnitlige serum tryptaseniveau var 325 ng/ml, og den gennemsnitlige KIT D816V mutant allelfraktion (MAF) var 26,2 %.

Effektresultater for patienter med AdvSM, som er tilmeldt studiet, som havde fået mindst én tidligere systemisk behandling og en startdosis på 200 mg avapritinib én gang dagligt med en median opfølgingsvarighed på 12 måneder, er opsummeret i tabel 6.

Tabel 6. Effekteresultater for patienter med fremskreden systemisk mastocytose, som havde fået mindst én tidligere systemisk behandling i PATHFINDER

Effektparameter	I alt	ASM	SM-AHN	MCL
ORR¹ per modificeret IWG-MRT-ECNM, n (%) (95 % konfidensinterval)	N = 47 28 (60) (44,3; 73,6)	N = 8 5 (63) (24,5; 91,5)	N = 29 19 (66) (45,7; 82,1)	N = 10 4 (40) (12,2; 73,8)
Respons pr. modificeret IWG-MRT-ECNM-kategori, n %				
CR	1 (2)	0	1 (3)	0
CRh	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
PR	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
KI	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
DOR² (måneder), median (95 % konfidensinterval)	N = 28 NR (NE, NE)	N = 5 NR (NE, NE)	N = 19 NR (NE, NE)	N = 4 NR (NE, NE)
DOR-rate efter 12 måneder, %	100,0	100,0	100,0	100,0
DOR-rate efter 24 måneder, %	85,6	NE	83,3	NE
Tid til respons (måneder), median (min, maks)	N = 28 1,9 (0,5; 12,2)	N = 5 2,3 (1,8; 5,5)	N = 19 1,9 (0,5; 5,5)	N = 4 3,6 (1,7; 12,2)
Tid til CR/CRh (måneder), median (min, maks)	N = 5 3,7 (1,8; 14,8)	N = 2 2,8 (1,8; 3,7)	N = 3 5,6 (1,8; 14,8)	N = 0 NE

Forkortelser: CI=klinisk forbedring; CR=komplet remission; CRh=komplet remission med delvis restitution af perifer blodtælling; DOR=responsvarighed; NE=kan ikke estimeres; NR=ikke opnået; ORR=samlet responsrate; PR=delvist remission

¹ ORR ifølge modificeret IWG-MRT-ECNM defineres som patienter, som opnåede et CR, CRh, PR eller CI (CR + CRh + PR+CI)

² Estimeret ud fra Kaplan-Meier analyse

83,1 % af patienter behandlet med avapritinib med en startdosis på 200 mg én gang dagligt efter mindst én tidligere systemisk behandling havde en reduktion på ≥ 50 % i mastceller i knoglemarven, og hos 58,5 % af patienter var ophobninger af mastceller i knoglemarven helt elimineret. Endvidere havde 88,1 % af patienter en reduktion i serum tryptase på ≥ 50 %, og hos 49,3 % var serum tryptase reduceret til < 20 ng/ml; 68,7 % af patienter havde en reduktion på ≥ 50 % i KIT D816V MAF i blodet, og hos 60,0 % af patienter var miltvolumen reduceret med ≥ 35 % i forhold til baseline.

I et støttende åbent, enkeltarmet, fase 1-, multicenterstudie, BLU-285-2101 (EXPLORER), var ORR ifølge mIWG-MRT-ECNM kriterierne 73 % (95 % konfidensinterval: 39,0, 94,0) for 11 patienter med AdvSM, som havde fået mindst én tidligere systemisk behandling og en startdosis på 200 mg avapritinib én gang dagligt.

Ældre population

Inoperabel eller metastatisk

GISTToogfyre procent af de patienter, der fik AYWAKYT med en startdosis på 300 mg og 400 mg én gang dagligt i NAVIGATOR, var 65 år eller ældre. Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i virkning ved sammenligning med yngre patienter. Der foreligger kun begrænsede data fra brugen af avapritinib hos patienter i alderen 75 år eller derover (8 % (3 ud af 38)).

Fremskreden systemisk mastocytose

Fireogtres procent af de 47 patienter, der fik AYWAKYT med en startdosis på 200 mg, og som havde fået mindst én tidligere systemisk behandling i PATHFINDER, var 65 år eller ældre, mens 21 % var 75 år og ældre. Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i virkning mellem patienter ≥ 65 år og patienter < 65 år.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med AYWAKYT i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med en recidiverende/refraktær solid tumor, der har mutationer i enten KIT eller PDGFRA (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med AYWAKYT i alle undergrupper af den pædiatriske population med mastocytose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter administration af avapritinib én gang dagligt, blev steady state nået efter 15 dage.

Inoperabel eller metastatisk GIST (300 mg én gang dagligt)

Efter en enkelt dosis og gentagen dosering af avapritinib var systemisk eksponering for avapritinib dosisproportional i dosisintervallet fra 30 til 400 mg én gang dagligt hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST.

For avapritinib 300 mg én gang dagligt var det geometriske gennemsnit ved steady state (CV%) for maksimal koncentration (C_{max}) og arealet under koncentrationstidskurven (AUC_{0-tau}) hhv. 813 ng/ml (52 %) og 15400 h•ng/ml (48 %). Det geometriske gennemsnitlige akkumuleringsforhold efter gentagen dosering var 3,1 til 4,6.

Fremskreden systemisk mastocytose (200 mg én gang dagligt)

For avapritinib steg steady-state C_{max} og AUC proportionalt i dosisintervallet fra 30 til 400 mg én gang dagligt hos patienter med AdvSM. For avapritinib 200 mg én gang dagligt var det geometriske gennemsnit ved steady state (CV%) og AUC_{0-24} hhv. 377 ng/ml (62 %) og 6600 h•ng/ml (54%). Det geometriske gennemsnitlige akkumuleringsforhold efter gentagen dosering (30-400 mg) var 2,6 til 5,8.

Absorption

Efter administration af orale enkeltdoser af avapritinib på 30 til 400 mg, var mediantiden til maksimal koncentration (T_{max}) mellem 2 og 4 timer efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed er ikke blevet bestemt. Baseret på populationen er den estimerede gennemsnitlige biotilgængelighed af

avapritinib administreret oralt til patienter med AdvSM 20 % lavere sammenlignet med patienter med GIST.

Fødevarers påvirkning

Avapritinib C_{max} og AUC_{inf} var øget med hhv. 59 % og 29 % hos raske forsøgspersoner, som fik avapritinib efter et måltid med et højt fedtindhold (ca. 909 kalorier, 58 gram kulhydrater, 56 gram fedt og 43 gram protein) sammenlignet med C_{max} og AUC_{inf} efter faste natten over.

Fordeling

Avapritinib er 98,8 % bundet til humane plasmaproteiner *in vitro* og bindingen er ikke koncentrationsafhængig. Blod/plasma-ratioen er 0,95. Baseret på populationen er den estimerede gennemsnit for avapritinibs fordelingsvolumen i steady state (V_{ss}/F) 1232 l ved en fedtfri kropsvægt på 56,8 kg.

Biotransformation

In vitro-undersøgelser viste, at oxidativ metabolisering af avapritinib hovedsagelig medieres af CYP3A4, CYP3A5 og i mindre grad af CYP2C9. De relative bidrag fra CYP2C9 og CYP3A til *in vitro* metaboliseringen af avapritinib var hhv. 15,1 og 84,9 %. Dannelsen af glukoronidet M690 katalyseres hovedsageligt af UGT1A3.

Efter en enkelt dosis på cirka 310 mg (~100 μ Ci) [14 C]avapritinib administreret til raske forsøgspersoner, var oxidering, glucuronidering, oxidativ deaminering og *N*-dealkylering de primære metaboliske *pathways*. De vigtigste cirkulerende radioaktive komponenter var uændret avapritinib (49 %) og metabolitterne M690 (hydroxyglukuronid; 35 %) samt M499 (oxidativ deaminering; 14 %). Efter oral administration af avapritinib 300 mg én gang dagligt hos patienter, er steady state AUC af de konstitutive enantiomerer af M499, BLU111207 og BLU111208 ca. 35 % og 42 % af avapritinibs AUC. Sammenlignet med avapritinib ($IC_{50} = 4$ nM) er enantiomererne BLU111207 ($IC_{50} = 41,8$ nM) og BLU111208 ($IC_{50} = 12,4$ nM) 10,5 og 3,1 gange mindre potente overfor D816V KIT *in vitro*.

In vitro-undersøgelser viste, at avapritinib er en direkte hæmmer af CYP3A og en tidsafhængig hæmmer af CYP3A4 ved klinisk relevante koncentrationer (se pkt. 4.5). *In vitro* hæmmede avapritinib ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 ved klinisk relevante koncentrationer.

In vitro inducerede avapritinib CYP3A ved klinisk relevante koncentrationer (se pkt. 4.5). *In vitro* inducerede avapritinib ikke CYP1A2 eller CYP2B6 ved klinisk relevante koncentrationer.

Elimination

Efter enkeltdoser af AYVAKYT var avapritinibs gennemsnitlige plasmahalveringstid hos patienter med GIST og hos patienter med AdvSM hhv. 32 til 57 timer og 20 til 39 timer.

Det estimerede gennemsnit af avapritinibs tilsyneladende clearance (CL/F) for populationen er 16 l/t ved GIST. Avapritinibs estimerede CL/F for populationen ved AdvSM er 21,1 l/t ved start af behandling efterfulgt af en tidsafhængig aftagen til 16 l/t efter 15 dage. Variabiliteten i CL/F mellem enkeltpersoner er 42 % ved steady state.

Efter en enkelt oral dosis på cirka 310 mg (~100 μ Ci) [14 C]avapritinib givet til raske forsøgspersoner, blev 70 % af den radioaktive dosis genfundet i fæces og 18 % udskilt i urin. Uændret avapritinib udgjorde hhv. 11 % og 0,23 % af den administrerede radioaktive dosis udskilt i fæces og urin.

Avapritinibs virkninger på transportproteiner

In vitro er avapritinib ikke et substrat for P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K og BSEP ved klinisk relevante koncentrationer.

Avapritinib er en hæmmer af P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K, og BSEP *in vitro* (se pkt. 4.5). *In vitro* hæmmede avapritinib ikke OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 eller OCT2 ved klinisk relevante koncentrationer.

Aktive stoffer, som reducerer mavesyre

Der er ikke udført kliniske lægemiddelinteraktionsstudier. Baseret på både populations- og farmakokinetiske non-kompartiment-analyser af patienter med GIST og AdvSM, som tager mavesyrereducerende lægemidler, er effekten af mavesyrereducerende lægemidler på avapritinibs biotilgængelighed ikke klinisk relevant.

Særlige populationer

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerer, at alder (18-90 år), kropsvægt (40-156 kg), køn og albuminkoncentration ikke har nogen virkning på eksponeringen for avapritinib. Samtidig brug af syrepumpehæmmere (PPI) på biotilgængelighed (F) og fedtfri kropsvægt på tilsyneladende central fordelingsvolumen (V_c/F) blev identificeret som værende signifikante kovariater med indvirkning på avapritinibeksponering. Fedtfri kropsvægt (30 kg til 80 kg) viste beskeden indvirkning på C_{max} ved steady state ($\pm 5\%$), mens samtidig brug af PPI'er førte til $\sim 17\%$ reduktion i AUC og C_{max} . Disse mindre virkninger på eksponering er ikke klinisk signifikante i betragtning af PK-variabilitet ($> 40\%$ CV) og forventes ikke at påvirke virkning eller sikkerhed. Der blev ikke fundet en signifikant virkning af race på farmakokinetikken for avapritinib, skønt det lave antal af sorte (N=26) og asiatiske (N=25) forsøgspersoner begrænser de konklusioner, der kan udledes baseret på race.

Nedsat leverfunktion

Da hepatisk elimination er en vigtig udskillelsesvej for avapritinib, kan nedsat leverfunktion resultere i øgede koncentrationer af avapritinib i plasma. På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse var eksponeringer for avapritinib ens blandt 72 forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion (total bilirubin inden for øvre normalgrænse [ULN] og ASAT $>$ ULN eller total bilirubin $>$ 1 til 1,5 gange ULN og enhver ASAT), 13 forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin $>$ 1,5 til 3,0 gange ULN og enhver ASAT), og 402 forsøgspersoner med normal leverfunktion (total bilirubin og ASAT inden for ULN). Avapritinibs farmakokinetik hos patienter med svært nedsat leverfunktion (total bilirubin $>$ 3,0 gange ULN og enhver AST) er ikke undersøgt.

Nedsat nyrefunktion

På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse var eksponeringer for avapritinib ens blandt 136 forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion (CLcr 60-89 ml/min), 52 forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion (CLcr 30-59 ml/min) og 298 forsøgspersoner med normal nyrefunktion (CLcr \geq 90 ml/min), hvilket antyder, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Avapritinibs farmakokinetik hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CLcr 15-29 ml/min) eller nyresygdom i slutstadiet (CLcr $<$ 15 ml/min) er ikke blevet undersøgt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksikologistudier med gentagen dosis

Avapritinib blev evalueret i toksikologistudier med gentagen dosis i op til 6 måneder hos rotter og 9 måneder hos hunde. Hjerneblødning og hypospermatogenese hos hunde samt blødning i ovarierne hos rotter, var ikke reversible inden for en restitutionsperiode på 2 måneder.

Forsøg med gentagne doser hos hunde indikerede blødning og plexus choroideus-ødem i hjernen ved $\geq 0,4$ gange den humane eksponering ved den kliniske dosis på 300 mg én gang dagligt. Rotter manifesterede kramper, som muligvis var sekundært til hæmning af Nav 1,2 ved systemiske eksponeringer på mindst 8 gange højere end eksponeringen hos patienter ved den kliniske dosis på 300 mg én gang dagligt. Denne virkning blev ikke set hos hunde.

Genotoksicitet/karcinogenicitet

Avapritinib var ikke mutagen *in vitro* i den bakterielle tilbage mutations test (Ames-test). Det var positivt i *in vitro*-kromosomaberrationsprøven i dyrkede humane lymfocytter i perifert blod men negativt i mikronukleustest af knoglemarven hos rotter og for comet-analyserne af kromosomskader i leveren, og derfor overordnet ikke-genotoksisk. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med avapritinib.

Toksicitet for reproduktion og udvikling

Et kombinationsstudie af hanners og hunners fertilitet samt tidlig fosterudvikling blev udført hos rotter ved orale doser af avapritinib på 3, 10 og 30 mg/kg/dag for hanner og 3, 10, og 20 mg/kg/dag for hunner. Hanrotter blev doseret 4 uger før parring og under parring, og hunrotter blev doseret 2 uger før parring og til gestationsdag 7. Der blev ikke bemærket nogen effekt på fertilitet hos han- eller hunrotter. Administration af 30 mg/kg/dag til rotter resulterede i et AUC, der var omtrent 9 gange højere end den humane eksponering ved 300 mg.

Avapritinib findes i sædvæske op til 0,5 gang af den koncentration, som kan findes i human plasma ved en dosis på 200 mg. Der var en stigning i tab før implantation hos hunrotter ved dosen på 20 mg/kg/dag (12,6 gange den humane eksponering ved 200 mg) og i tidlige resorptioner ved doser på ≥ 10 mg/kg (6,3 gange den humane eksponering ved 200 mg) med en overordnet reduktion i levedygtige fostre ved doser ≥ 10 mg/kg. Der blev også set cystisk degeneration af corpora lutea og vaginal mucification hos hunrotter, som fik avapritinib i op til 6 måneder ved doser, som var højere end eller svarende til 3 mg/kg/dag (svarende til 3,0 gange den humane eksponering baseret på AUC ved dosen på 200 mg).

Avapritinib viste embryotoksiske og teratogene virkninger (fald i fostervægt og levedygtighed, og stigninger i viscerale og skeletale misdannelser) i et embryo-/fetaludviklings-toksicitetsforsøg hos rotter.

I forsøg med gentagne doser blev der observeret reduktion i sædproduktionen og testikelvægt hos hanrotter og hypospermatogenese hos hunde, som fik avapritinib ved en eksponering på hhv. 1 til 5 gange og 1 gang den 200 mg humane dosis.

Fototoksicitetsstudier

Et *in vitro*-fototoksicitetsstudie med 3T3 musefibroblaster samt et fototoksicitetsstudie hos pigmenterede rotter viste, at avapritinib har et lille potentiale for fototoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Copovidon
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Talcum
Macrogol 3350
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)

Trykfarve (kun for 100 mg, 200 mg og 300 mg filmovertrukne tabletter)

Shellak glaze 45 % (20 % esterificeret) i ethanol
Brilliant blue FCF (E133)
Titandioxid (E171)
Sort jernoxid (E172)
Propylenglycol

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

AYVAKYT 25 mg og 50 mg filmovertrukne tabletter
3 år

AYVAKYT 100 mg, 200 mg og 300 mg filmovertrukne tabletter
4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE (polyethylen med høj densitet) -beholder med børnesikret låg (polypropylen) med induktionsforseglet foliemembran (varmeinduktionsfolie med papirbeklædning) og cylinder med tørremiddel.

Hver karton indeholder én beholder med 30 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

AYVAKYT 25 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/20/1473/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. september 2020

Dato for seneste fornyelse: 15. juli 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at bekræfte avapritinibs sikkerhed og virkning ved behandlingen af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutationen skal MAH indsende resultaterne af et observationsstudie af sikkerhed og virkning hos patienter med inoperabel eller metastatisk PDGFRA D842V-mutant GIST.	December 2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON 25 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AYVAKYT 25 mg filmovertrukne tabletter
avapritinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg avapritinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1473/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AYVAKYT 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET PÅ BEHOLDER– 25 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AYVAKYT 25 mg filmovertrukne tabletter
avapritinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg avapritinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1473/004

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON 50 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AYVAKYT 50 mg filmovertrukne tabletter
avapritinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg avapritinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1473/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AYVAKYT 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET PÅ BEHOLDER– 50 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AYVAKYT 50 mg filmovertrukne tabletter
avapritinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg avapritinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1473/005

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON 100 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter
avapritinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg avapritinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1473/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AYVAKYT 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET PÅ BEHOLDER– 100 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter
avapritinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg avapritinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1473/001

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON 200 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AYVAKYT 200 mg filmovertrukne tabletter
avapritinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg avapritinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1473/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AYVAKYT 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET – 200 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AYVAKYT 200 mg filmovertrukne tabletter
avapritinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg avapritinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1473/002

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON 300 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AYVAKYT 300 mg filmovertrukne tabletter
avapritinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg avapritinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1473/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AYVAKYT 300 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET – 300 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AYVAKYT 300 mg filmovertrukne tabletter
avapritinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg avapritinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1473/003

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

AYVAKYT 25 mg filmovertrukne tabletter avapritinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT
3. Sådan skal du tage AYVAKYT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

AYVAKYT er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof avapritinib.

Anvendelse

AYVAKYT bruges hos voksne til at behandle: Aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med associeret hæmatologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastcelleleukæmi (MCL) efter mindst én systemisk behandling. Disse er sygdomme, hvor kroppen producerer for mange mastceller, en type hvide blodlegemer. Der opstår symptomer, når for mange mastceller ophobes i forskellige af kroppens organer, såsom leveren, knoglemarven eller milten. Disse mastceller frigiver desuden stoffer, som f.eks. histamin, som kan forårsage forskellige generelle symptomer og beskadige de involverede organer.

ASM, SM-AHN og MCL kaldes under ét fremskreden systemisk mastocytose (AdvSM).

Sådan virker AYVAKYT

AYVAKYT stopper aktiviteten af en gruppe proteiner i kroppen kaldet kinaser. Mastceller hos patienter med AdvSM har normalt ændringer (mutationer) i generne, som er involveret i at fremstille specifikke kinaser forbundet med vækst og spredning af disse celler.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan AYVAKYT virker, eller hvorfor du har fået dette lægemiddel, bedes du kontakte din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYWAKYT

Tag ikke AYWAKYT

- hvis du er allergisk over for avapritinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i AYWAKYT (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager AYWAKYT

- **hvis du har haft en vaskulær aneurisme** (udbuling og svækkelse af en blodkarvæg) eller **blødning i hjernen** i det seneste år.
- **Hvis du har et lavt blodpladetal**

Vær ekstra forsigtig med dette lægemiddel:

- Du kan udvikle symptomer, såsom **kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Hvis disse forekommer, skal du straks kontakte din læge og midlertidigt stoppe behandlingen. For patienter med AdvSM vil lægen evaluere dine blodpladetal, før du starter behandling og overvåge dem efter behov under din behandling med avapritinib.
- Behandling med dette lægemiddel kan føre til en **højere risiko for blødning**. Avapritinib kan forårsage blødninger i fordøjelsessystemet, såsom maven, endetarmen eller tarmene. Fortæl din læge, hvis du har haft eller får problemer med blødning, og hvis du tager warfarin, phenprocoumon eller et andet blodfortyndede lægemiddel for at forebygge blodpropper. Før du begynder at tage avapritinib, kan din læge beslutte at tage blodprøver. Søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du får følgende symptomer: blod i afføringen eller sort afføring, mavesmerter, hoste/opkastning af blod.
- Du kan også opleve **hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan nogle gange ændre, hvordan man tænker, og hvordan man husker oplysninger. Kontakt lægen, hvis du oplever disse symptomer, eller hvis et familiemedlem, en omsorgsperson eller en person, som kender dig, bemærker, at du er blevet glemsom eller forvirret.
- Under behandling med dette lægemiddel skal du straks kontakte din læge, **hvis du tager hurtigt på i vægt, får hævet ansigt eller lemmer, har vejrtrækningsbesvær eller bliver kortåndet**. Lægemidlet kan få kroppen til at binde vand (alvorlig væskeretention).
- avapritinib kan forårsage **en abnorm hjerterytme**. Din læge kan udføre undersøgelser for at evaluere disse problemer under din behandling med avapritinib. Fortæl din læge, hvis du føler dig svimmel, svag, eller har unormale hjerteslag, mens du tager dette lægemiddel.
- Du kan få **svære mave- og tarmproblemer (diarré, kvalme eller opkastning)**. Søg straks lægehjælp, hvis du får disse symptomer.
- Du kan blive **mere følsom over for solen**, mens du tager dette lægemiddel. Det er vigtigt at dække hudområder, der er udsat for solen, og bruge en solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du tager avapritinib, vil lægen bede dig om regelmæssigt at få taget blodprøver. Du vil også blive vejlet regelmæssigt.

Se punkt 4 for flere oplysninger.

Børn og unge

AYWAKYT er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med AYWAKYT

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. AYWAKYT kan påvirke virkningen af anden medicin, og visse andre lægemidler kan påvirke, hvordan dette lægemiddel virker.

Fortæl din læge eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

Følgende lægemidler kan øge virkningen af avapritinib og kan øge bivirkningerne:

- Boceprevir – bruges til at behandle hepatitis C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – bruges til at behandle bakterieinfektioner
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – bruges til at behandle alvorlige svampeinfektioner
- Conivaptan – bruges til at behandle et lavt indhold af natrium i blodet (hyponatriæmi)

Følgende lægemidler kan reducere effekten af avapritinib:

- Rifampicin – bruges til at behandle tuberkulose (TB) og visse andre bakterieinfektioner
- Carbamazepin, phenytoin, fosphenytoin, primidon, phenobarbital – bruges til at behandle epilepsi
- Prikket perikum (*hypericum perforatum*) – naturlægemiddel anvendt mod depression
- Bosentan – bruges til at behandle forhøjet blodtryk
- Efavirenz og etravirin – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Modafinil – bruges til at behandle søvnforstyrrelser
- Dabrafenib – bruges til at behandle visse kræftformer
- Nafcillin – bruges til at behandle visse bakterieinfektioner
- Dexamethason – bruges til at reducere inflammation

Dette lægemiddel kan påvirke, hvor godt følgende lægemidler virker eller øge deres bivirkninger:

- alfentanil – bruges til at kontrollere smerter under operationer og medicinske procedurer
- atazanavir – bruges til at behandle HIV-infektion/AIDS
- midazolam – bruges til anæstesi, bedøvelse eller for at reducere angst
- simvastatin – bruges til behandling af højt kolesterol
- sirolimus, tacrolimus – bruges til at forebygge afstødning af transplanterede organer

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Brug af AYVAKYT sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt, mens du bliver behandlet med AYVAKYT.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Lægemidlet anbefales ikke til brug under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt. Undgå at blive gravid, mens du behandles med dette lægemiddel, da det kan skade dit ufødte barn. Din læge vil tale med dig om de mulige risici ved at tage AYVAKYT under graviditet.

Din læge vil muligvis tjekke, om du er gravid, før du starter behandling med dette lægemiddel.

Kvinder, som kan blive gravide, og mænd med kvindelige partnere, som kan blive gravide, skal bruge effektiv prævention under behandling og i mindst 1 måned efter afsluttet behandling. Tal med din læge om effektive præventionsmetoder, der passer til dig.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det vides ikke, om AYVAKYT udskilles i modermælken. Du bør ikke amme under behandlingen med dette lægemiddel og i mindst 2 uger efter den sidste dosis. Tal med din læge om den bedste måde at give din baby næring på i denne periode.

Trafik- og arbejdssikkerhed

AYVAKYT kan give symptomer, som påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere (se punkt 4). Derfor kan AYVAKYT påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vær ekstra forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

AYVAKYT indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage AYVAKYT

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvilken styrke AYVAKYT skal du bruge

Den anbefalede dosis AYVAKYT vil afhænge af din sygdom – se nedenfor.

AYVAKYT fås i tabletter med forskellige styrker. Styrkerne er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Din læge vil rådgive dig om styrken og antallet af tabletter, du skal tage:

Behandling af AdvSM

Den anbefalede dosis er 200 mg oralt én gang dagligt.

Hvis du får bivirkninger, kan lægen ændre din dosis, midlertidigt stoppe eller permanent stoppe behandling. Undlad at ændre dosis eller holde op med at tage AYVAKYT, medmindre lægen anviser dette.

Synk AYVAKYT tabletten(erne) hel(e) med et glas vand på tom mave. Undlad at spise i mindst 2 timer før og mindst 1 time efter indtagelse AYVAKYT.

Hvis du kaster op efter indtagelse AYVAKYT, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du har taget for meget AYVAKYT

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du tale med din læge med det samme. Du kan have brug for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage AYVAKYT

Hvis du glemmer en dosis af AYVAKYT, så tag den, så snart du husker det, medmindre din næste planlagte dosis skal tages inden for 8 timer. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage to doser inden for 8 timer som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mest alvorlige bivirkninger

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af de følgende (se også punkt 2):

- kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- ændret smag
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (kognitive effekter)
- diarré
- kvalme, opkastningsfornemmelse og opkastning
- ændring i hårfarve
- hævelse (f.eks. fod, ankel, ansigt, øje, led)
- træthed
- blodprøver, der viser et lavt antal blodplader, som ofte betyder tendens til blå mærker eller blødning
- blodprøver, der viser et fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) og hvide blodlegemer

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- svimmelhed
- nedsat følsomhed, følelsesløshed, prikken, eller øget følsomhed over for smerte i arme og ben
- blødning i hjernen
- øget tåreproduktion
- næseblod
- kortåndethed
- halsbrand
- øget væske i bughulen
- tørhed, der påvirker øjne, læber, mund og hud
- forstoppelse, luftafgang fra tarmen
- mavesmerter
- blødning i mave-tarm-kanalen
- udslæt
- hårtab
- smerter
- vægtforøgelse
- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- blå mærker
- blodprøver, der viser øget pres på leveren og høje niveauer af bilirubin, et stof der produceres i leveren

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- væske omkring hjertet
- rød eller kløende hud
- blodprøver, viser nedsat nyrefunktion.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og på yderkartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at beholderen er beskadiget eller viser tegn på at være brudt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

AYVAKYT indeholder:

- Aktivt stof: avapritinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg avapritinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletkernen indeholder: mikrokrystallinsk cellulose, copovidon, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat (se punkt 2 "AYVAKYT indeholder natrium").
 - Tabletovertrækket indeholder: talcum, macrogol 3350, polyvinylalkohol og titandioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

AYVAKYT 25 mg filmovertrukne tabletter er runde, hvide tabletter med en diameter på 5 mm og med "BLU" præget på den ene side og "25" præget på den anden side.

AYVAKYT leveres i en beholder med 30 filmovertrukne tabletter. Hver karton indeholder én beholder.

Cylinderen med tørremiddel skal blive i beholderen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

AYVAKYT 50 mg filmovertrukne tabletter avapritinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT
3. Sådan skal du tage AYVAKYT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

AYVAKYT er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof avapritinib.

Anvendelse

AYVAKYT bruges hos voksne til at behandle: aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med associeret hæmatologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastcelleleukæmi (MCL) efter mindst én systemisk behandling. Disse er sygdomme, hvor kroppen producerer for mange mastceller, en type hvide blodlegemer. Der opstår symptomer, når for mange mastceller ophobes i forskellige af kroppens organer, såsom leveren, knoglemarven eller milten. Disse mastceller frigiver desuden stoffer, som f.eks. histamin, som kan forårsage forskellige generelle symptomer og beskadige de involverede organer.

ASM, SM-AHN og MCL kaldes under ét fremskreden systemisk mastocytose (AdvSM).

Sådan virker AYVAKYT

AYVAKYT stopper aktiviteten af en gruppe proteiner i kroppen kaldet kinaser. Mastceller hos patienter med AdvSM har normalt ændringer (mutationer) i generne, som er involveret i at fremstille specifikke kinaser forbundet med vækst og spredning af kræftceller.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan AYVAKYT virker, eller hvorfor du har fået dette lægemiddel, bedes du kontakte din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT

Tag ikke AYVAKYT

- hvis du er allergisk over for avapritinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i AYVAKYT (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT.

- **hvis du har haft en vaskulær aneurisme** (udbuling og svækkelse af en blodkarvæg) eller **blødning i hjernen** i det seneste år.
- **Hvis du har et lavt blodpladetal**

Vær ekstra forsigtig med dette lægemiddel:

- Du kan udvikle symptomer, såsom **kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Hvis disse forekommer, skal du straks kontakte din læge og midlertidigt stoppe behandlingen. For patienter med AdvSM vil lægen evaluere dine blodpladetal, før du starter behandling og overvåge dem efter behov under din behandling med avapritinib.
- Behandling med dette lægemiddel kan føre til en **højere risiko for blødning**. Avapritinib kan forårsage blødninger i fordøjelsessystemet, såsom maven, endetarmen eller tarmene. Fortæl din læge, hvis du har haft eller får problemer med blødning, og hvis du tager warfarin, phenprocoumon eller et andet blodfortyndede lægemiddel for at forebygge blodpropper. Før du begynder at tage avapritinib, kan din læge beslutte at tage blodprøver. Søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du får følgende symptomer: blod i afføringen eller sort afføring, mavesmerter, hoste/opkastning af blod.
- Du kan også opleve **hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan nogle gange ændre, hvordan man tænker, og hvordan man husker oplysninger. Kontakt lægen, hvis du oplever disse symptomer, eller hvis et familiemedlem, en omsorgsperson eller en person, som kender dig, bemærker, at du er blevet glemsom eller forvirret.
- Under behandling med dette lægemiddel, skal du straks kontakte din læge, **hvis du tager hurtigt på i vægt, får hævet ansigt eller lemmer, har vejrtrækningsbesvær eller bliver kortåndet**. Lægemidlet kan få kroppen til at binde vand (alvorlig væskeretention).
- Avapritinib kan forårsage **en abnorm hjerterytme**. Din læge kan udføre undersøgelser for at evaluere disse problemer under din behandling med avapritinib. Fortæl din læge, hvis du føler dig svimmel, svag, eller har unormale hjerteslag, mens du tager dette lægemiddel.
- Du kan få **svære mave- og tarmproblemer (diarré, kvalme eller opkastning)**. Søg straks lægehjælp, hvis du får disse symptomer.
- Du kan blive **mere følsom over for solen**, mens du tager dette lægemiddel. Det er vigtigt at dække hudområder, der er udsat for solen, og bruge en solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du tager avapritinib, vil lægen bede dig om regelmæssigt at få taget blodprøver. Du vil også blive vejlet regelmæssigt.

Se punkt 4 for flere oplysninger.

Børn og unge

AYVAKYT er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med AYVAKYT

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. AYVAKYT kan påvirke virkningen af anden medicin, og visse andre lægemidler kan påvirke, hvordan dette lægemiddel virker.

Fortæl din læge eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

Følgende lægemidler kan øge virkningen af avapritinib og kan øge bivirkningerne:

- Boceprevir – bruges til at behandle hepatitis C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – bruges til at behandle bakterieinfektioner
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – bruges til at behandle alvorlige svampeinfektioner
- Conivaptan – bruges til at behandle et lavt indhold af natrium i blodet (hyponatriæmi)

Følgende lægemidler kan reducere effekten af avapritinib:

- Rifampicin – bruges til at behandle tuberkulose (TB) og visse andre bakterieinfektioner
- Carbamazepin, phenytoin, fosphenytoin, primidon, phenobarbital – bruges til at behandle epilepsi
- Prikket perikum (*hypericum perforatum*) – naturlægemiddel anvendt mod depression
- Bosentan – bruges til at behandle forhøjet blodtryk
- Efavirenz og etravirin – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Modafinil – bruges til at behandle søvnforstyrrelser
- Dabrafenib – bruges til at behandle visse kræftformer
- Nafcillin – bruges til at behandle visse bakterieinfektioner
- Dexamethason – bruges til at reducere inflammation

Dette lægemiddel kan påvirke, hvor godt følgende lægemidler virker eller øge deres bivirkninger:

- alfentanil – bruges til at kontrollere smerter under operationer og medicinske procedurer
- atazanavir – bruges til at behandle HIV-infektion/AIDS
- midazolam – bruges til anæstesi, bedøvelse eller for at reducere angst
- simvastatin – bruges til behandling af højt kolesterol
- sirolimus, tacrolimus – bruges til at forebygge afstødning af transplanterede organer

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Brug af AYVAKYT sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt, mens du bliver behandlet med AYVAKYT.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Lægemidlet anbefales ikke til brug under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt. Undgå at blive gravid, mens du behandles med dette lægemiddel, da det kan skade dit ufødte barn. Din læge vil tale med dig om de mulige risici ved at tage AYVAKYT under graviditet.

Din læge vil muligvis tjekke, om du er gravid, før du starter behandling med dette lægemiddel.

Kvinder, som kan blive gravide, og mænd med kvindelige partnere, som kan blive gravide, skal bruge effektiv prævention under behandling og i mindst 1 måned efter afsluttet behandling. Tal med din læge om effektive præventionsmetoder, der passer til dig.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det vides ikke, om AYVAKYT udskilles i modermælken. Du bør ikke amme under behandlingen med dette lægemiddel og i mindst 2 uger efter den sidste dosis. Tal med din læge om den bedste måde at give din baby næring på i denne periode.

Trafik- og arbejdssikkerhed

AYVAKYT kan give symptomer, som påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere (se punkt 4). Derfor kan AYVAKYT påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vær ekstra forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

AYVAKYT indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage AYVAKYT

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvilken styrke AYVAKYT skal du bruge

Den anbefalede dosis AYVAKYT vil afhænge af din sygdom – se nedenfor.

AYVAKYT fås i tabletter med forskellige styrker. Styrkerne er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Din læge vil rådgive dig om styrken og antallet af tabletter, du skal tage:

Behandling af AdvSM

Den anbefalede dosis er 200 mg oralt én gang dagligt.

Hvis du får bivirkninger, kan lægen ændre din dosis, midlertidigt stoppe eller permanent stoppe behandling. Undlad at ændre dosis eller holde op med at tage AYVAKYT, medmindre lægen anviser dette.

Synk AYVAKYT tabletten(erne) hel(e) med et glas vand på tom mave. Undlad at spise i mindst 2 timer før og mindst 1 time efter indtagelse AYVAKYT.

Hvis du kaster op efter indtagelse AYVAKYT, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du har taget for meget AYVAKYT

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du tale med din læge med det samme. Du kan have brug for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage AYVAKYT

Hvis du glemmer en dosis af AYVAKYT, så tag den, så snart du husker det, medmindre din næste planlagte dosis skal tages inden for 8 timer. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage to doser inden for 8 timer som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mest alvorlige bivirkninger

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af de følgende (se også punkt 2):

- kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- ændret smag
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (kognitive effekter)
- diarré
- kvalme, opkastningsfornemmelse og opkastning
- ændring i hårfarve
- hævelse (f.eks. fod, ankel, ansigt, øje, led)
- træthed
- blodprøver, der viser et lavt antal blodplader, som ofte betyder tendens til blå mærker eller blødning
- blodprøver, der viser et fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) og hvide blodlegemer

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- svimmelhed
- nedsat følsomhed, følelsesløshed, prikken, eller øget følsomhed over for smerte i arme og ben
- blødning i hjernen
- øget tåreproduktion
- næseblod
- kortåndethed
- halsbrand
- øget væske i bughulen
- tørhed, der påvirker øjne, læber, mund og hud
- forstoppelse, luftafgang fra tarmen
- mavesmerter
- blødning i mave-tarm-kanalen
- udslæt
- hårtab
- smerter
- vægtforøgelse
- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- blå mærker
- blodprøver, der viser øget pres på leveren og høje niveauer af bilirubin, et stof der produceres i leveren

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- væske omkring hjertet
- rød eller kløende hud
- blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og på yderkartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at beholderen er beskadiget eller viser tegn på at være brudt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

AYVAKYT indeholder:

- Aktivt stof: avapritinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg avapritinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletkernen indeholder: mikrokrystallinsk cellulose, copovidon, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat (se punkt 2 "AYVAKYT indeholder natrium").
 - Tabletovertrækket indeholder: talcum, macrogol 3350, polyvinylalkohol og titandioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

AYVAKYT 50 mg filmovertrukne tabletter er runde, hvide tabletter med en diameter på 6 mm og med "BLU" præget på den ene side og "50" præget på den anden side.

AYVAKYT leveres i en beholder med 30 filmovertrukne tabletter. Hver karton indeholder én beholder.

Cylinderen med tørremiddel skal blive i beholderen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

AYVAKYT 100 mg filmoverttrukne tabletter avapritinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT
3. Sådan skal du tage AYVAKYT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

AYVAKYT er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof avapritinib.

Anvendelse

AYVAKYT bruges hos voksne til at behandle:

- en type kræft i fordøjelseskanalen kaldet gastrointestinal stromal tumor (GIST), når den ikke kan behandles kirurgisk (inoperabel) eller har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk), og som har en specifik mutation (D842V) i genet for trombocyt afledt vækstfaktorreceptor-alfa (PDGFRA) proteinkinase. aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med associeret hæmatologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastocelleukæmi (MCL) efter mindst én systemisk behandling. Disse er sygdomme, hvor kroppen producerer for mange mastceller, en type hvide blodlegemer. Der opstår symptomer, når for mange mastceller ophobes i forskellige af kroppens organer, såsom leveren, knoglemarven eller milten. Disse mastceller frigiver desuden stoffer, som f.eks. histamin, som kan forårsage forskellige generelle symptomer og beskadige de involverede organer. ASM, SM-AHN og MCL kaldes under ét fremskreden systemisk mastocytose (AdvSM).

Sådan virker AYVAKYT

AYVAKYT stopper aktiviteten af en gruppe proteiner i kroppen kaldet kinaser. Mastcellerne eller kræftcellerne hos patienter med AdvSM har normalt ændringer (mutationer) i gener, som er involveret i at fremstille specifikke kinaser forbundet med vækst og spredning af disse celler.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan AYVAKYT virker, eller hvorfor du har fået dette lægemiddel, bedes du kontakte din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYWAKYT

Tag ikke AYWAKYT

- hvis du er allergisk over for avapritinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i AYWAKYT (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager AYWAKYT.

- **hvis du har haft en vaskulær aneurisme** (udbuling og svækkelse af en blodkarvæg) eller **blødning i hjernen** i det seneste år.
- **Hvis du har et lavt blodpladetal.**

Vær ekstra forsigtig med dette lægemiddel:

- Du kan udvikle symptomer, såsom **kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Hvis disse forekommer, skal du straks kontakte din læge og midlertidigt stoppe behandlingen. Er du patient med AdvSM, vil lægen evaluere dine blodpladetal, før du starter behandling og overvåge dem efter behov under din behandling med avapritinib.
- Behandling med dette lægemiddel kan føre til en **højere risiko for blødning**. Avapritinib kan forårsage blødninger i fordøjelsessystemet, såsom maven, endetarmen eller tarmene. Hos patienter med GIST kan avapritinib også forårsage blødning i leveren, samt blødning i tumoren. Fortæl din læge, hvis du har haft eller får problemer med blødning, og hvis du tager warfarin, phenprocoumon eller et andet blodfortyndede lægemiddel for at forebygge blodpropper. Før du begynder at tage avapritinib, kan din læge beslutte at tage blodprøver. Søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du får følgende symptomer: blod i afføringen eller sort afføring, mavesmerter, hoste/opkastning af blod.
- Du kan også opleve **hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan nogle gange ændre, hvordan man tænker, og hvordan man husker oplysninger. Kontakt lægen, hvis du oplever disse symptomer, eller hvis et familiemedlem, en omsorgsperson eller en person, som kender dig, bemærker, at du er blevet glemsom eller forvirret.
- Under behandling med dette lægemiddel, skal du straks kontakte din læge, **hvis du tager hurtigt på i vægt, får hævet ansigt eller lemmer, har vejrtrækningsbesvær eller bliver kortåndet**. Lægemidlet kan få kroppen til at binde vand (alvorlig væskeretention).
- Avapritinib kan forårsage **en abnorm hjerterytme**. Din læge kan udføre undersøgelser for at evaluere disse problemer under din behandling med avapritinib. Fortæl din læge, hvis du føler dig svimmel, svag, eller har unormale hjerteslag, mens du tager dette lægemiddel.
- Du kan få **svære mave- og tarmproblemer (diarré, kvalme eller opkastning)**. Søg straks lægehjælp, hvis du får disse symptomer.
- Du kan blive **mere følsom over for solen**, mens du tager dette lægemiddel. Det er vigtigt at dække hudområder, der er udsat for solen, og bruge en solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du tager avapritinib, vil lægen bede dig om regelmæssigt at få taget blodprøver. Du vil også blive vejlet regelmæssigt.

Se punkt 4 for flere oplysninger.

Børn og unge

AYWAKYT er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med AYWAKYT

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. AYWAKYT kan påvirke virkningen af anden medicin, og visse andre lægemidler kan påvirke, hvordan dette lægemiddel virker.

Fortæl din læge eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

Følgende lægemidler kan øge virkningen af avapritinib og kan øge bivirkningerne:

- Boceprevir – bruges til at behandle hepatitis C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – bruges til at behandle bakterieinfektioner
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – bruges til at behandle alvorlige svampeinfektioner
- Conivaptan – bruges til at behandle et lavt indhold af natrium i blodet (hyponatriæmi)

Følgende lægemidler kan reducere effekten af avapritinib:

- Rifampicin – bruges til at behandle tuberkulose (TB) og visse andre bakterieinfektioner
- Carbamazepin, phenytoin, fosphenytoin, primidon, phenobarbital – bruges til at behandle epilepsi
- Prikket perikum (*hypericum perforatum*) – naturlægemiddel anvendt mod depression
- Bosentan – bruges til at behandle forhøjet blodtryk
- Efavirenz og etravirin – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Modafinil – bruges til at behandle søvnforstyrrelser
- Dabrafenib – bruges til at behandle visse kræftformer
- Nafcillin – bruges til at behandle visse bakterieinfektioner
- Dexamethason – bruges til at reducere inflammation

Dette lægemiddel kan påvirke, hvor godt følgende lægemidler virker eller øge deres bivirkninger:

- alfentanil – bruges til at kontrollere smerter under operationer og medicinske procedurer
- atazanavir – bruges til at behandle HIV-infektion/AIDS
- midazolam – bruges til anæstesi, bedøvelse eller for at reducere angst
- simvastatin – bruges til behandling af højt kolesterol
- sirolimus, tacrolimus – bruges til at forebygge afstødning af transplanterede organer

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Brug af AYVAKYT sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt, mens du bliver behandlet med AYVAKYT.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Lægemidlet anbefales ikke til brug under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt. Undgå at blive gravid, mens du behandles med dette lægemiddel, da det kan skade dit ufødte barn. Din læge vil tale med dig om de mulige risici ved at tage AYVAKYT under graviditet.

Din læge vil muligvis tjekke, om du er gravid, før du starter behandling med dette lægemiddel.

Kvinder, som kan blive gravide, og mænd med kvindelige partnere, som kan blive gravide, skal bruge effektiv prævention under behandling og i mindst 1 måned efter afsluttet behandling. Tal med din læge om effektive præventionsmetoder, der passer til dig.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det vides ikke, om AYVAKYT udskilles i modermælken. Du bør ikke amme under behandlingen med dette lægemiddel og i mindst 2 uger efter den sidste dosis. Tal med din læge om den bedste måde at give din baby næring på i denne periode.

Trafik- og arbejdssikkerhed

AYVAKYT kan give symptomer, som påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere (se punkt 4). Derfor kan AYVAKYT påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vær ekstra forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

AYVAKYT indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage AYVAKYT

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvilken styrke AYVAKYT skal du bruge

Den anbefalede dosis AYVAKYT vil afhænge af din sygdom – se nedenfor.

AYVAKYT fås i tabletter med forskellige styrker. Styrkerne er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Din læge vil rådgive dig om styrken og antallet af tabletter, du skal tage:

Behandling af GIST

Den anbefalede dosis er 300 mg oralt én gang dagligt.

Behandling af AdvSM

Den anbefalede dosis er 200 mg oralt én gang dagligt.

Hvis du får bivirkninger, kan lægen ændre din dosis, midlertidigt stoppe eller permanent stoppe behandling. Undlad at ændre dosis eller holde op med at tage AYVAKYT, medmindre lægen anviser dette.

Synk AYVAKYT tabletten(erne) hel(e) med et glas vand på tom mave. Undlad at spise i mindst 2 timer før og mindst 1 time efter indtagelse AYVAKYT.

Hvis du kaster op efter indtagelse AYVAKYT, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du har taget for meget AYVAKYT

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du tale med din læge med det samme. Du kan have brug for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage AYVAKYT

Hvis du glemmer en dosis af AYVAKYT, så tag den, så snart du husker det, medmindre din næste planlagte dosis skal tages inden for 8 timer. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage to doser inden for 8 timer som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mest alvorlige bivirkninger

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af de følgende (se også punkt 2.):

- kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

Andre bivirkninger hos patienter med GIST omfatter

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat appetit
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (kognitive effekter)
- svimmelhed
- ændret smag
- øget tåreproduktion
- mavesmerter
- kvalme, opkastningsfornemmelse og opkastning
- diarré
- tørhed, der påvirker øjne, læber, mund og hud
- halsbrand
- ændring i hårfarve
- udslæt
- hævelse (f.eks. fod, ankel, ansigt, øje, led)
- træthed
- blodprøver der viser et fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) og hvide blodlegemer
- blodprøver der viser øget pres på leveren og høje niveauer af bilirubin, et stof der produceres i leveren

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- røde eller smertefulde øjne, sløret syn
- dehydrering
- lavt albumin i blodet
- depression
- angst
- svært ved at falde i søvn (søvnløshed)
- blødning i hjernen
- nedsat følsomhed, følelsesløshed, prikken, eller øget følsomhed over for smerte i arme og ben
- svaghedsfølelse eller usædvanlig søvnighed
- taleforstyrrelse eller hæs stemme
- bevægelsesforstyrrelse
- hovedpine
- rysten
- blødning i øjet
- øget lysfølsomhed
- forhøjet blodtryk
- kortåndethed
- tilstoppet næse
- hoste, herunder hoste der producerer slim
- blødning i mave-tarm-kanalen
- øget væske i bughulen
- forstoppelse, luftafgang fra tarmen
- synkebesvær
- smertende mund, læber eller tunge, trøske
- stigning i spytkproduktionen
- rød eller kløende hud.
- misfarvning af huden
- hårtab
- smerter
- muskelkramper
- blod i urinen
- feber eller følelse af almen utilpashed
- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- vægtforøgelse eller -tab

- blodprøver der viser et lavt antal blodplader, som ofte betyder tendens til blå mærker eller blødning
- blodprøver der viser ændrede mængder af blodmineraler
- blodprøver der viser nedsat nyrefunktion
- blodprøver der viser øget muskelnedbrydning

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- blødning i tumoren
- væske omkring hjertet
- blødning i leveren

Andre bivirkninger hos patienter med AdvSM omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- ændret smag
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (kognitive effekter)
- diarré
- kvalme, opkastningsfornemmelse og opkastning
- ændring i hårfarve
- hævelse (f.eks. fod, ankel, ansigt, øje, led)
- træthed
- blodprøver, der viser et lavt antal blodplader, som ofte betyder tendens til blå mærker eller blødning
- blodprøver, der viser et fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) og hvide blodlegemer

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- svimmelhed
- nedsat følsomhed, følelseløshed, prikken, eller øget følsomhed over for smerte i arme og ben
- blødning i hjernen
- øget tåreproduktion
- næseblod
- kortåndethed
- halsbrand
- øget væske i bughulen
- tørhed, der påvirker øjne, læber, mund og hud
- forstoppelse, luftafgang fra tarmen
- mavesmerter
- blødning i mave-tarm-kanalen
- udslæt
- hårtab
- smerter
- vægtforøgelse
- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- blå mærker
- blodprøver, der viser øget pres på leveren og høje niveauer af bilirubin, et stof der produceres i leveren

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- væske omkring hjertet
- rød eller kløende hud
- blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i

Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og på yderkartonen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at beholderen er beskadiget eller viser tegn på at være brudt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

AYVAKYT indeholder:

- Aktivt stof: avapritinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg avapritinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletkernen indeholder: mikrokrystallinsk cellulose, copovidon, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat (se punkt 2 ”AYVAKYT indeholder natrium”).
 - Tabletovertrækket indeholder: talcum, macrogol 3350, polyvinylalkohol og titandioxid (E171).
 - Trykfarven indeholder: shellakglasering 45 % (20 % esterificeret) i ethanol, Brilliant Blue FCF (E133), titandioxid (E171), sort jernoxid (E172) og propylenglycol.

Udseende og pakningsstørrelser

AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter er runde, hvide tabletter med en diameter på 9 mm og med ”BLU” påtrykt med blå blæk på den ene side og ”100” på den anden side.

AYVAKYT leveres i en beholder med 30 filmovertrukne tabletter. Hver karton indeholder én beholder.

Cylinderen med tørremiddel skal blive i beholderen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL
Tél/Tel/Тел/Τηλ/Τηλ/Сими/Рuh: +31 85 064 4001
e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.
Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om dette lægemiddel, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

AYVAKYT 200 mg fillovertrukne tabletter avapritinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT
3. Sådan skal du tage AYVAKYT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

AYVAKYT er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof avapritinib.

Anvendelse

AYVAKYT bruges hos voksne til at behandle:

- en type kræft i fordøjelseskanalen kaldet gastrointestinal stromal tumor (GIST), når den ikke kan behandles kirurgisk (inoperabel) eller har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk), og som har en specifik mutation (D842V) i genet for trombocytædlet vækstfaktorreceptor-alfa (PDGFRA) proteinkinase.
- aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med associeret hæmatologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastcelleleukæmi (MCL) efter mindst én systemisk behandling. Disse er sygdomme, hvor kroppen producerer for mange mastceller, en type hvide blodlegemer. Der opstår symptomer, når for mange mastceller ophobes i forskellige af kroppens organer, såsom leveren, knoglemarven eller milten. Disse mastceller frigiver desuden stoffer som f.eks. histamin, som kan forårsage forskellige generelle symptomer og beskadige de involverede organer.
ASM, SM-AHN og MCL kaldes under ét fremskreden systemisk mastocytose (AdvSM).

Sådan virker AYVAKYT

AYVAKYT stopper aktiviteten af en gruppe proteiner i kroppen kaldet kinaser. Mastcellerne eller kræftcellerne hos patienter med AdvSM har normalt ændringer (mutationer) i gener, som er involveret i at fremstille specifikke kinaser forbundet med vækst og spredning af disse celler.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan AYVAKYT virker, eller hvorfor du har fået dette lægemiddel, bedes du kontakte din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT

Tag ikke AYVAKYT

- hvis du er allergisk over for avapritinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i AYVAKYT (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT.

- **hvis du har haft en vaskulær aneurisme** (udbulning og svækkelse af en blodkarvæg) eller **blødning i hjernen** i det seneste år.
- **Hvis du har et lavt blodpladetal.**

Vær ekstra forsigtig med dette lægemiddel:

- Du kan udvikle symptomer, såsom **kræftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Hvis disse forekommer, skal du straks kontakte din læge og midlertidigt stoppe behandlingen. For patienter med AdvSM vil lægen evaluere dine blodpladetal, før du starter behandling og overvåge dem efter behov under din behandling med avapritinib.
- Behandling med dette lægemiddel kan føre til en **højere risiko for blødning**. Avapritinib kan forårsage blødninger i fordøjelsessystemet, såsom maven, endetarmen eller tarmene. Hos patienter med GIST kan avapritinib også forårsage blødning i leveren, samt blødning i tumoren. Fortæl din læge, hvis du har haft eller får problemer med blødning, og hvis du tager warfarin, phenprocoumon eller et andet blodfortyndede lægemiddel for at forebygge blodpropper. Før du begynder at tage avapritinib, kan din læge beslutte at tage blodprøver. Søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du får følgende symptomer: blod i afføringen eller sort afføring, mavesmerter, hoste/opkastning af blod.
- Du kan også opleve **hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan nogle gange ændre, hvordan man tænker, og hvordan man husker oplysninger. Kontakt lægen, hvis du oplever disse symptomer, eller hvis et familiemedlem, en omsorgsperson eller en person, som kender dig, bemærker, at du er blevet glemsom eller forvirret.
- Under behandling med dette lægemiddel, skal du straks kontakte din læge, **hvis du tager hurtigt på i vægt, får hævet ansigt eller lemmer, har vejrtrækningsbesvær eller bliver kortåndet**. Lægemidlet kan få kroppen til at binde vand (alvorlig væskeretention).
- Avapritinib kan forårsage **en abnorm hjerterytme**. Din læge kan udføre undersøgelser for at evaluere disse problemer under din behandling med avapritinib. Fortæl din læge, hvis du føler dig svimmel, svag, eller har unormale hjerteslag, mens du tager dette lægemiddel.
- Du kan få **svære mave- og tarmproblemer (diarré, kvalme eller opkastning)**. Søg straks lægehjælp, hvis du får disse symptomer.
- Du kan blive **mere følsom over for solen**, mens du tager dette lægemiddel. Det er vigtigt at dække hudområder, der er udsat for solen, og bruge en solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du tager avapritinib, vil lægen bede dig om regelmæssigt at få taget blodprøver. Du vil også blive vejlet regelmæssigt.

Se punkt 4 for flere oplysninger.

Børn og unge

AYVAKYT er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med AYWAKYT

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. AYWAKYT kan påvirke virkningen af anden medicin, og visse andre lægemidler kan påvirke, hvordan dette lægemiddel virker.

Fortæl din læge eller apotekspersonalet, før du tager AYWAKYT, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

Følgende lægemidler kan øge virkningen af avapritinib og kan øge bivirkningerne:

- Boceprevir – bruges til at behandle hepatitis C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – bruges til at behandle bakterieinfektioner
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – bruges til at behandle alvorlige svampeinfektioner
- Conivaptan – bruges til at behandle et lavt indhold af natrium i blodet (hyponatriæmi)

Følgende lægemidler kan reducere effekten af avapritinib:

- Rifampicin – bruges til at behandle tuberkulose (TB) og visse andre bakterieinfektioner
- Carbamazepin, phenytoin, fosphenytoin, primidon, phenobarbital – bruges til at behandle epilepsi
- Prikket perikum (*hypericum perforatum*) – naturlægemiddel anvendt mod depression
- Bosentan – bruges til at behandle forhøjet blodtryk
- Efavirenz og etravirin – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Modafinil – bruges til at behandle søvnforstyrrelser
- Dabrafenib – bruges til at behandle visse kræftformer
- Nafcillin – bruges til at behandle visse bakterieinfektioner
- Dexamethason – bruges til at reducere inflammation

Dette lægemiddel kan påvirke, hvor godt følgende lægemidler virker eller øge deres bivirkninger:

- alfentanil – bruges til at kontrollere smerter under operationer og medicinske procedurer
- atazanavir – bruges til at behandle HIV-infektion/AIDS
- midazolam – bruges til anæstesi, bedøvelse eller for at reducere angst
- simvastatin – bruges til behandling af højt kolesterol
- sirolimus, tacrolimus – bruges til at forebygge afstødning af transplanterede organer

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Brug af AYWAKYT sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt, mens du bliver behandlet med AYWAKYT.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Lægemidlet anbefales ikke til brug under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt. Undgå at blive gravid, mens du behandles med dette lægemiddel, da det kan skade dit ufødte barn. Din læge vil tale med dig om de mulige risici ved at tage AYWAKYT under graviditet.

Din læge vil muligvis tjekke, om du er gravid, før du starter behandling med dette lægemiddel.

Kvinder, som kan blive gravide, og mænd med kvindelige partnere, som kan blive gravide, skal bruge effektiv prævention under behandling og i mindst 1 måned efter afsluttet behandling. Tal med din læge om effektive præventionsmetoder, der passer til dig.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det vides ikke, om AYVAKYT udskilles i modermælken. Du bør ikke amme under behandlingen med dette lægemiddel og i mindst 2 uger efter den sidste dosis. Tal med din læge om den bedste måde at give din baby næring på i denne periode.

Trafik- og arbejdssikkerhed

AYVAKYT kan give symptomer, som påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere (se punkt 4). Derfor kan AYVAKYT påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vær ekstra forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

AYVAKYT indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage AYVAKYT

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvilken styrke AYVAKYT skal du bruge

Den anbefalede dosis AYVAKYT vil afhænge af din sygdom – se nedenfor.

AYVAKYT fås i tabletter med forskellige styrker. Styrkerne er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Din læge vil rådgive dig om styrken og antallet af tabletter, du skal tage:

Behandling af GIST

Den anbefalede dosis er 300 mg oralt én gang dagligt.

Behandling af AdvSM

Den anbefalede dosis er 200 mg oralt én gang dagligt.

Hvis du får bivirkninger, kan lægen ændre din dosis, midlertidigt stoppe eller permanent stoppe behandling. Undlad at ændre dosis eller holde op med at tage AYVAKYT, medmindre lægen anviser dette.

Synk AYVAKYT tabletten(erne) hel(e) med et glas vand på tom mave. Undlad at spise i mindst 2 timer før og mindst 1 time efter indtagelse AYVAKYT.

Hvis du kaster op efter indtagelse AYVAKYT, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du har taget for meget AYVAKYT

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du tale med din læge med det samme. Du kan have brug for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage AYVAKYT

Hvis du glemmer en dosis af AYVAKYT, så tag den, så snart du husker det, medmindre din næste planlagte dosis skal tages inden for 8 timer. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage to doser inden for 8 timer som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mest alvorlige bivirkninger

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af de følgende (se også punkt 2.):

- kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

Andre bivirkninger hos patienter med GIST omfatter

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat appetit
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (kognitive effekter)
- svimmelhed
- ændret smag
- øget tåreproduktion
- mavesmerter
- kvalme, opkastningsfornemmelse og opkastning
- diarré
- tørhed, der påvirker øjne, læber, mund og hud
- halsbrand
- ændring i hårfarve
- udslæt
- hævelse (f.eks. fod, ankel, ansigt, øje, led)
- træthed
- blodprøver der viser et fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) og hvide blodlegemer
- blodprøver der viser øget pres på leveren og høje niveauer af bilirubin, et stof der produceres i leveren

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- røde eller smertefulde øjne, sløret syn
- dehydrering
- lavt albumin i blodet
- depression
- angst
- svært ved at falde i søvn (søvnløshed)
- blødning i hjernen
- nedsat følsomhed, følelseløshed, prikken, eller øget følsomhed over for smerte i arme og ben
- svaghedsfølelse eller usædvanlig søvnighed
- taleforstyrrelse eller hæs stemme
- bevægelsesforstyrrelse
- hovedpine
- rysten
- blødning i øjet
- øget lysfølsomhed
- forhøjet blodtryk
- kortåndethed
- tilstoppet næse
- hoste, herunder hoste der producerer slim
- blødning i mave-tarm-kanalen
- øget væske i bughulen
- forstoppelse, luftafgang fra tarmen
- synkebesvær
- smertende mund, læber eller tunge, trøske
- stigning i spytkproduktionen
- rød eller kløende hud.
- misfarvning af huden
- hårtab

- smerter
- muskelkramper
- blod i urinen
- feber eller følelse af almen utilpashed
- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- vægtforøgelse eller -tab
- blodprøver der viser et lavt antal blodplader, som ofte betyder tendens til blå mærker eller blødning
- blodprøver der viser ændrede mængder af blodmineraler
- blodprøver der viser nedsat nyrefunktion
- blodprøver der viser øget muskelnedbrydning

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- blødning i tumoren
- væske omkring hjertet
- blødning i leveren

Andre bivirkninger hos patienter med AdvSM omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- ændret smag
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (kognitive effekter)
- diarré
- kvalme, opkastningsfornemmelse og opkastning
- ændring i hårfarve
- hævelse (f.eks. fod, ankel, ansigt, øje, led)
- træthed
- blodprøver der viser et lavt antal blodplader, som ofte betyder tendens til blå mærker eller blødning
- blodprøver der viser et fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) og hvide blodlegemer

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- svimmelhed
- nedsat følsomhed, følelseløshed, prikken, eller øget følsomhed over for smerte i arme og ben
- blødning i hjernen
- øget tåreproduktion
- næseblod
- kortåndethed
- halsbrand
- øget væske i bughulen
- tørhed, der påvirker øjne, læber, mund og hud
- forstoppelse, luftafgang fra tarmen
- mavesmerter
- blødning i mave-tarm-kanalen
- udslæt
- hårtab
- smerter
- vægtforøgelse
- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- blå mærker
- blodprøver, der viser øget pres på leveren og høje niveauer af bilirubin, et stof der produceres i leveren

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- væske omkring hjertet
- rød eller kløende hud
- blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og på yderkartonen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at beholderen er beskadiget eller viser tegn på at være brudt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

AYVAKYT indeholder:

- Aktivt stof: avapritinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg avapritinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletkernen indeholder: mikrokrystallinsk cellulose, copovidon, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat (se punkt 2 ”AYVAKYT indeholder natrium”).
 - Tabletovertrækket indeholder: talcum, macrogol 3350, polyvinylalkohol og titandioxid (E171).
 - Trykfarven indeholder: shellakglasering 45 % (20 % esterificeret) i ethanol, Brilliant Blue FCF (E133), titandioxid (E171), sort jernoxid (E172) og propylenglycol.

Udseende og pakningsstørrelser

AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter er runde, hvide tabletter med en diameter på 9 mm og med ”BLU” påtrykt med blå blæk på den ene side og ”100” på den anden side.

AYVAKYT leveres i en beholder med 30 filmovertrukne tabletter. Hver karton indeholder én beholder.

Cylinderen med tørremiddel skal blive i beholderen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL
Tél/Tel/Τηλ/Τηφ/Τηλ/Σίμι/Puh: +31 85 064 4001
e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under “betingede omstændigheder”.
Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.
Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om dette lægemiddel, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

AYVAKYT 300 mg filmovertrukne tabletter avapritinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT
3. Sådan skal du tage AYVAKYT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

AYVAKYT er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof avapritinib.

Anvendelse

AYVAKYT bruges hos voksne til at behandle en type kræft i fordøjelseskanalen kaldet gastrointestinal stromal tumor (GIST), når den ikke kan behandles kirurgisk (inoperabel) eller har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk), og som har en specifik mutation (D842V) i genet for trombocytædlet vækstfaktorreceptor-alfa (PDGFRA) proteinkinase.

Sådan virker AYVAKYT

AYVAKYT stopper aktiviteten af en gruppe proteiner i kroppen kaldet kinaser. Kræftcellerne har normalt ændringer (mutationer) i gener, som er involveret i at fremstille specifikke kinaser forbundet med vækst og spredning af disse celler.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan AYVAKYT virker, eller hvorfor du har fået dette lægemiddel, bedes du kontakte din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT

Tag ikke AYVAKYT

- hvis du er allergisk over for avapritinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i AYVAKYT (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT.

- **hvis du har haft en vaskulær aneurisme** (udbulning og svækkelse af en blodkarvæg) eller **blødning i hjernen** i det seneste år.

Vær ekstra forsigtig med dette lægemiddel:

- Du kan udvikle symptomer, såsom **kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Hvis disse forekommer, skal du straks kontakte din læge og midlertidigt stoppe behandlingen.
- Behandling med dette lægemiddel kan føre til en **højere risiko for blødning**. Avapritinib kan forårsage blødninger i fordøjelsessystemet, såsom maven, endetarmen eller tarmene. Hos patienter med GIST kan avapritinib også forårsage blødning i leveren, samt blødning i tumoren. Fortæl din læge, hvis du har haft eller får problemer med blødning, og hvis du tager warfarin, phenprocoumon eller et andet blodfortyndende lægemiddel for at forebygge blodpropper. Før du begynder at tage avapritinib, kan din læge beslutte at tage blodprøver. Søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du får følgende symptomer: blod i afføringen eller sort afføring, mavesmerter, hoste/opkastning af blod.
- Du kan også opleve **hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan nogle gange ændre, hvordan man tænker, og hvordan man husker oplysninger. Kontakt lægen, hvis du oplever disse symptomer, eller hvis et familiemedlem, en omsorgsperson eller en person, som kender dig, bemærker, at du er blevet glemsom eller forvirret.
- Under behandling med dette lægemiddel, skal du straks kontakte din læge, **hvis du tager hurtigt på i vægt, får hævet ansigt eller lemmer, har vejrtrækningsbesvær eller bliver kortåndet**. Lægemidlet kan få kroppen til at binde vand (alvorlig væskeretention).
- Avapritinib kan forårsage **en abnorm hjerterytme**. Din læge kan udføre undersøgelser for at evaluere disse problemer under din behandling med avapritinib. Fortæl din læge, hvis du føler dig svimmel, svag, eller har unormale hjerteslag, mens du tager dette lægemiddel.
- Du kan få **svære mave- og tarmproblemer (diarré, kvalme eller opkastning)**. Søg straks lægehjælp, hvis du får disse symptomer.
- Du kan blive **mere følsom over for solen**, mens du tager dette lægemiddel. Det er vigtigt at dække hudområder, der er udsat for solen, og bruge en solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du tager avapritinib, vil lægen bede dig om regelmæssigt at få taget blodprøver. Du vil også blive vejlet regelmæssigt.

Se punkt 4 for flere oplysninger.

Børn og unge

AYVAKYT er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med AYVAKYT

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. AYVAKYT kan påvirke virkningen af anden medicin, og visse andre lægemidler kan påvirke, hvordan dette lægemiddel virker.

Fortæl din læge eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

Følgende lægemidler kan øge virkningen af avapritinib og kan øge bivirkningerne:

- Boceprevir – bruges til at behandle hepatitis C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – bruges til at behandle bakterieinfektioner
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – bruges til at behandle alvorlige svampeinfektioner

- Conivaptan – bruges til at behandle et lavt indhold af natrium i blodet (hyponatriæmi)

Følgende lægemidler kan reducere effekten af avapritinib:

- Rifampicin – bruges til at behandle tuberkulose (TB) og visse andre bakterieinfektioner
- Carbamazepin, phenytoin, fosphenytoin, primidon, phenobarbital – bruges til at behandle epilepsi
- Prikket perikum (*hypericum perforatum*) – naturlægemiddel anvendt mod depression
- Bosentan – bruges til at behandle forhøjet blodtryk
- Efavirenz og etravirin – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Modafinil – bruges til at behandle søvnforstyrrelser
- Dabrafenib – bruges til at behandle visse kræftformer
- Nafcillin – bruges til at behandle visse bakterieinfektioner
- Dexamethason – bruges til at reducere inflammation

Dette lægemiddel kan påvirke, hvor godt følgende lægemidler virker eller øge deres bivirkninger:

- alfentanil – bruges til at kontrollere smerter under operationer og medicinske procedurer
- atazanavir – bruges til at behandle HIV-infektion/AIDS
- midazolam – bruges til anæstesi, bedøvelse eller for at reducere angst
- simvastatin – bruges til behandling af højt kolesterol
- sirolimus, tacrolimus – bruges til at forebygge afstødning af transplanterede organer

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Brug af AYVAKYT sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt, mens du bliver behandlet med AYVAKYT.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Lægemidlet anbefales ikke til brug under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt. Undgå at blive gravid, mens du behandles med dette lægemiddel, da det kan skade dit ufødte barn. Din læge vil tale med dig om de mulige risici ved at tage AYVAKYT under graviditet.

Din læge vil muligvis tjekke, om du er gravid, før du starter behandling med dette lægemiddel.

Kvinder, som kan blive gravide, og mænd med kvindelige partnere, som kan blive gravide, skal bruge effektiv prævention under behandling og i mindst 1 måned efter afsluttet behandling. Tal med din læge om effektive præventionsmetoder, der passer til dig.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det vides ikke, om AYVAKYT udskilles i modermælken. Du bør ikke amme under behandlingen med dette lægemiddel og i mindst 2 uger efter den sidste dosis. Tal med din læge om den bedste måde at give din baby næring på i denne periode.

Trafik- og arbejdssikkerhed

AYVAKYT kan give symptomer, som påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere (se punkt 4). Derfor kan AYVAKYT påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vær ekstra forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

AYVAKYT indeholder natrium

–Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage AYVAKYT

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvilken styrke AYVAKYT skal du bruge

Den anbefalede dosis AYVAKYT vil afhænge af din sygdom – se nedenfor.

AYVAKYT fås i tabletter med forskellige styrker. Styrkerne er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Din læge vil rådgive dig om styrken og antallet af tabletter, du skal tage:

Behandling af GIST

Den anbefalede dosis er 300 mg peroralt én gang dagligt.

Hvis du får bivirkninger, kan lægen ændre din dosis, midlertidigt stoppe eller permanent stoppe behandling. Undlad at ændre dosis eller holde op med at tage AYVAKYT, medmindre lægen anviser dette.

Synk AYVAKYT tabletten(erne) hel(e) med et glas vand på tom mave. Undlad at spise i mindst 2 timer før og mindst 1 time efter indtagelse AYVAKYT.

Hvis du kaster op efter indtagelse AYVAKYT, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du har taget for meget AYVAKYT

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du tale med din læge med det samme. Du kan have brug for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage AYVAKYT

Hvis du glemmer en dosis af AYVAKYT, så tag den, så snart du husker det, medmindre din næste planlagte dosis skal tages inden for 8 timer. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage to doser inden for 8 timer som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mest alvorlige bivirkninger

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af de følgende (se også punkt 2.):

- kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

Andre bivirkninger omfatter

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat appetit
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (kognitive effekter)
- svimmelhed
- ændret smag
- øget tåreproduktion
- mavesmerter
- kvalme, opkastningsfornemmelse og opkastning
- diarré
- tørhed, der påvirker øjne, læber, mund og hud
- halsbrand

- ændring i hårfarve
- udslæt
- hævelse (f.eks. fod, ankel, ansigt, øje, led)
- træthed
- blodprøver der viser et fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) og hvide blodlegemer
- blodprøver der viser øget pres på leveren og høje niveauer af bilirubin, et stof der produceres i leveren

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- røde eller smertefulde øjne, sløret syn
- dehydrering
- lavt albumin i blodet
- depression
- angst
- svært ved at falde i søvn (søvnløshed)
- blødning i hjernen
- nedsat følsomhed, følelsesløshed, prikken, eller øget følsomhed over for smerte i arme og ben
- svaghedsfølelse eller usædvanlig søvnighed
- taleforstyrrelse eller hæs stemme
- bevægelsesforstyrrelse
- hovedpine
- rysten
- blødning i øjet
- øget lysfølsomhed
- forhøjet blodtryk
- kortåndethed
- tilstoppet næse
- hoste, herunder hoste der producerer slim
- blødning i mave-tarm-kanalen
- øget væske i bughulen
- forstoppelse, luftafgang fra tarmen
- synkebesvær
- smertende mund, læber eller tunge, trøske
- stigning i spytkproduktionen
- rød eller kløende hud.
- misfarvning af huden
- hårtab
- smerter
- muskelkramper
- blod i urinen
- feber eller følelse af almen utilpashed
- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- vægtforøgelse eller -tab
- blodprøver der viser et lavt antal blodplader, som ofte betyder tendens til blå mærker eller blødning
- blodprøver der viser ændrede mængder af blodmineraler
- blodprøver der viser nedsat nyrefunktion
- blodprøver der viser øget muskelnedbrydning

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- blødning i tumoren
- væske omkring hjertet
- blødning i leveren

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og på yderkartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at beholderen er beskadiget eller viser tegn på at være brudt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

AYVAKYT indeholder:

- Aktivt stof: avapritinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg avapritinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletkernen indeholder: mikrokrystallinsk cellulose, copovidon, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat (se punkt 2 "AYVAKYT indeholder natrium").
 - Tabletovertrækket indeholder: talcum, macrogol 3350, polyvinylalkohol og titandioxid (E171).
 - Trykfarven indeholder: shellakglasering 45 % (20 % esterificeret) i ethanol, Brilliant Blue FCF (E133), titandioxid (E171), sort jernoxid (E172) og propylenglycol.

Udseende og pakningsstørrelser

AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter er runde, hvide tabletter med en diameter på 9 mm og med "BLU" påtrykt med blå blæk på den ene side og "100" på den anden side.

AYVAKYT leveres i en beholder med 30 filmovertrukne tabletter. Hver karton indeholder én beholder.

Cylinderen med tørremiddel skal blive i beholderen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL
Tél/Tel/Τελ/Τηλ/Σίμι/Puh: +31 85 064 4001
e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under “betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om dette lægemiddel, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.