

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
AYVAKYT 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
AYVAKYT 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
AYVAKYT 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
AYVAKYT 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

AYVAKYT 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti, kalvopäällysteinen sisältää 25 mg avapritinibia.

AYVAKYT 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti, kalvopäällysteinen sisältää 50 mg avapritinibia.

AYVAKYT 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti, kalvopäällysteinen sisältää 100 mg avapritinibia.

AYVAKYT 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti, kalvopäällysteinen sisältää 200 mg avapritinibia.

AYVAKYT 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti, kalvopäällysteinen sisältää 300 mg avapritinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

AYVAKYT 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Pyöreä, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 5 mm ja johon on kaiverrettu tekstiä. Toisella puolella on merkintä ”BLU” ja toisella puolella merkintä ”25”.

AYVAKYT 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Pyöreä, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 6 mm ja johon on kaiverrettu tekstiä. Toisella puolella on merkintä ”BLU” ja toisella puolella merkintä ”50”.

AYVAKYT 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Pyöreä, valkoinen tabletti, kalvopäällysteinen, jonka läpimitta on 9 mm ja jonka toisella puolella on sinisellä musteella merkintä ”BLU” ja toisella puolella merkintä ”100”.

AYVAKYT 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Soikea, valkoinen tabletti, kalvopäällysteinen, jonka pituus on 16 mm ja leveys 8 mm ja jonka toisella puolella on sinisellä musteella merkintä ”BLU” ja toisella puolella merkintä ”200”.

AYVAKYT 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Soikea, valkoinen tabletti, kalvopäällysteinen, jonka pituus on 18 mm ja leveys 9 mm ja jonka toisella puolella on sinisellä musteella merkintä ”BLU” ja toisella puolella merkintä ”300”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen gastrointestinaalinen stroomakasvain (GIST)
AYVAKYT on tarkoitettu monoterapiana sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on leikkaushoitoon soveltumattomia tai etäpesäkkeisiä gastrointestinaalisia stroomakasvaimia (GIST), joissa on verihituleperäisen kasvutekijäreseptori alfan (PDGFRA) D842V-mutaatio.

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi (AdvSM)

AYVAKYT on tarkoitettu monoterapiana sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on aggressiivinen systeeminen mastosytoosi (ASM), systeeminen mastosytoosi, johon liittyy hematologinen neoplasma (SM-AHN), tai syöttösoluleukemia (MCL), vähintään yhden systeemisen hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava syöpähoidon antoon perehtyneen lääkärin toimesta.

Annostus gastrointestinaalisen stroomakasvaimen (GIST) hoidossa

Avapritinibin suositeltu aloitusannos gastrointestinaalisen stroomakasvaimen hoidossa on 300 mg suun kautta kerran vuorokaudessa tyhjään mahaan (ks. kohta Antotapa). Hoitoa tulee jatkaa, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu haittavaikutuksia, mitkä eivät ole hyväksyttävissä.

Potilaan valinnan leikkaushoitoon soveltumattoman tai etäpesäkkeisen PDGFRA D842V -mutaation sisältävän GIST-kasvaimen hoitoon on perustuttava validoituun testimenetelmään.

Avapritinibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä kohtalaisen CYP3A:n estäjän kanssa ei voida välttää, avapritinibin aloitusannosta on pienennettävä 300 mg:sta 100 mg:aan suun kautta kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

Annostus pitkälle edenneen systeemisen mastosytoosin hoidossa

Pitkälle edenneen systeemisen mastosytoosin hoidossa suositeltava avapritinibin aloitusannos on 200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa, tyhjään mahaan (ks. kohta Antotapa). Tämä 200 mg:n annos kerran vuorokaudessa on samalla suositeltu enimmäisannos pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastaville potilaille. Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu haittavaikutuksia, mitkä eivät ole hyväksyttävissä.

Avapritinibihoitoa ei suositella potilaille, joiden verihituleiden määrä on alle $50 \times 10^9/l$ (ks. Taulukko 2 ja kohta 4.4).

Avapritinibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä kohtalaisen CYP3A:n estäjän kanssa ei voida välttää,

avapritinibin aloitusannosta on pienennettävä 200 mg:sta 50 mg:aan suun kautta kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten myötä

Hoidon keskeyttämistä annoksen pienentämisen kanssa tai ilman sitä voidaan harkita haittavaikutusten hoitamiseksi vaikeusasteen ja kliinisen kuvan perusteella.

Annosta on muutettava turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella.

Suosittelut annoksen vähentämiset ja muutokset haittavaikutusten myötä on esitetty taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1. Suositellut AYVAKYT-annoksen muutokset haittavaikutusten myötä

Annoksen pienentämiskerta	Gastrointestinaalinen stroomakasvain (aloitusannos 300 mg)	Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi (aloitusannos 200 mg)
Ensimmäinen	200 mg kerran vuorokaudessa	100 mg kerran vuorokaudessa
Toinen	100 mg kerran vuorokaudessa	50 mg kerran vuorokaudessa
Kolmas	-	25 mg kerran vuorokaudessa

Taulukko 2. Suositellut AYVAKYT-annoksen muutokset haittavaikutusten myötä

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Annoksen muutos
Potilaat, joilla on gastrointestinaalinen stroomakasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi		
Kallonsisäinen verenvuoto (ks. kohta 4.4)	Kaikki asteet	AYVAKYT-hoito lopetetaan pysyvästi.
Kognitiiviset vaikutukset** (ks. kohta 4.4)	Aste 1	Hoitoa jatketaan samalla annoksella, pienennetään annosta tai keskeytetään hoito, kunnes oireet ovat kohentuneet lähtötilanteen tasolle tai hävinneet. Hoitoa jatketaan samalla annoksella tai pienennetyllä annoksella.
	Aste 2 tai aste 3	Hoito keskeytetään, kunnes oireet ovat kohentuneet lähtötilanteen tasolle, asteelle 1 tai hävinneet. Hoitoa jatketaan samalla annoksella tai pienennetyllä annoksella.
	Aste 4	AYVAKYT-hoito lopetetaan pysyvästi.
Muu (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8)	Aste 3 tai aste 4	Hoito keskeytetään, kunnes oireet ovat enintään asteen 2 tasoisia. Hoitoa jatketaan samalla annoksella tai pienennetyllä annoksella, mikäli se on tarpeen.

Potilaat, joilla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi		
Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Alle $50 \times 10^9/l$	Hoito keskeytetään, kunnes verihiutaleiden määrä on yhtä suuri tai yli $50 \times 10^9/l$, sen jälkeen sitä jatketaan pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 1). Jos verihiutaleiden määrä ei toivu yli $50 \times 10^9/l$:n tasolle, on harkittava verihütaletukihoidoa.

* Haittavaikutusten vaikeusaste on arvioitu National Cancer Institutun (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) -kriteerien versioiden 4.03 ja 5.0 pohjalta.

** Haittavaikutukset, jotka vaikuttavat päivittäisiin toimintoihin asteen 2 tai sitä suurempien haittavaikutusten osalta.

Väliin jääneet annokset

Jos avapritinibiannos jää väliin, potilaan on otettava väliin jäänyt annos, ellei seuraavan aikataulun mukainen annoksen ottoaika ole 8 tunnin sisällä (ks. kohta Antotapa). Jos annosta ei ole otettu vähintään 8 tuntia ennen seuraavaa annosta, annos on jätettävä väliin ja potilaan on jatkettava hoitoa seuraavan aikataulun mukaisen annoksen kohdalla.

Jos oksentelua esiintyy avapritinibiannoksen ottamisen jälkeen, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta, vaan hänen on jatkettava annostusta seuraavan aikataulun mukaisen annoksen kohdalla.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttamista ei suositella 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini viitealueen ylärajan [ULN] alapuolella ja aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) yli viitealueen ylärajan tai kokonaisbilirubiiniarvo yli 1–1,5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ASAT-arvo) ja kohtalainen maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiiniarvo yli 1,5–3,0-kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ASAT-arvo). Avapritinibia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilaille (Child-Pugh-luokka C), joten sen käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei voida suositella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (Cockcroft-Gaultin yhtälöllä arvioitu kreatiniinipuhdistuma [CrCl 30–89] ml/min). Avapritinibia ei ole tutkittu potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min). Näin ollen sen käyttöä ei voida suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2.).

Pediatriset potilaat

AYVAKYT-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

AYVAKYT otetaan suun kautta.

Tabletit otetaan tyhjään mahaan vähintään 1 tunti ennen ateriaa tai aikaisintaan 2 tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 5.2).

Potilaan on nieltävä tabletit kokonaisena/kokonaisina vesilasillisen kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuodot

Avapritinibin käytön yhteydessä on havaittu verenvuotohaittatapahtumien, mukaan lukien vakavien ja vaikea-asteisten verenvuotojen, kuten ruoansulatuskanavan verenvuoto ja kallonsisäiset verenvuodot, lisääntymistä potilailla, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain sekä potilailla, joilla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi. Ruoansulatuskanavan verenvuodot olivat yleisimmin raportoituja verenvuotoihin liittyviä haittavaikutuksia avapritinibihoiton aikana potilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain. Maksan ja kasvaimen verenvuotoa ilmeni myös (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava verenvuotoon liittyvien haittavaikutusten varalta ja rutiininomaisen seurannan tulee sisältää lääkärin tekemiä kliinisiä tutkimuksia. Täydellistä verenkuvaa, mukaan lukien verihiutaleiden määrä, ja koagulaatioparametreja on seurattava, erityisesti potilailla joilla on verenvuodolle altistavia sairauksia, sekä potilailla, jotka saavat hoitoa antikoagulanteilla (esim. varfariinilla ja fenprokumonilla) tai muilla samanaikaisesti käytettävillä lääkevalmisteilla, jotka lisäävät verenvuotoriskiä.

Kallonsisäiset verenvuodot

Kallonsisäisiä verenvuotoja on ilmennyt haittavaikutuksena avapritinibihoitoa saaneilla potilailla. Ennen avapritinibihoiton aloittamista kallonsisäisen verenvuodon riski on arvioitava huolellisesti potilailla, joilla on mahdollinen suurentunut riski siihen, kuten potilailla, joilla on trombosytopenia, verisuonen aneurysma tai aiempi kallonsisäinen verenvuoto tai aivoverenkiertohäiriöedeltävän vuoden aikana.

Potilaiden, joilla esiintyy kliinisesti merkittäviä neurologisia oireita ja löydöksiä (esim. voimakas päänsärky, näköhäiriöt, uneliaisuus ja/tai paikallinen heikkous) avapritinibihoiton aikana, on keskeytettävä avapritinibin käyttö ja ilmoitettava asiasta välittömästi terveydenhuollon ammattilaiselle. Aivojen magneettikuvaus (MRI) tai tietokonetomografia (TT) voidaan toteuttaa lääkärin harkinnan mukaan oireiden vaikeusasteen ja kliinisen ilmiasun perusteella.

Potilailla, joilla havaitaan avapritinibihoiton aikana kallonsisäinen verenvuoto, avapritinibin käyttö on lopetettava pysyvästi haittavaikutuksen vaikeusasteesta riippumatta (ks. kohta 4.2).

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

Vakavia kallonsisäisiä verenvuototapauksia on raportoitu potilailla, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain ja jotka ovat saaneet avapritinibihoitoa (ks. kohta 4.8). Tarkkaa mekanismia ei tunneta.

Avapritinibin käytöstä potilaille, joilla on aivoetäpesäkkeitä, ei ole olemassa kliinisistä tutkimuksista peräisin olevaa kokemusta.

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi

Vakavia kallonsisäisiä verenvuototapauksia on raportoitu potilailla, joilla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi ja jotka ovat saaneet avapritinibihoitoa (ks. kohta 4.8). Tarkkaa mekanismia ei tunneta. Kallonsisäisen verenvuodon insidenssi oli korkeampi potilailla, joiden verihiutaleiden määrä oli $< 50 \times 10^9/l$, sekä potilailla, joiden aloitusannos oli ≥ 300 mg.

Edellä mainittujen seikkojen vuoksi verihiutaleiden määrä on tutkittava ennen hoidon aloittamista. Avapritinibin käyttöä ei suositella potilaille, joiden verihiutaleiden määrä on $< 50 \times 10^9/l$. Hoidon aloittamisen jälkeen verihiutaleiden määrän tutkimus on tehtävä 2 viikon välein ensimmäisten 8 viikon aikana lähtötilanteen verihiutaleiden määrästä riippumatta. 8 viikon hoidon jälkeen verihiutaleiden määrää seurataan 2 viikon välein (tai tiheämmin, jos kliinisesti on tarpeen), jos arvot ovat alle $75 \times 10^9/l$, 4 viikon välein, jos arvot ovat $75-100 \times 10^9/l$, ja kliinisen tarpeen mukaisesti, jos arvot ovat yli $100 \times 10^9/l$.

Verihiutaleiden määriä, jotka ovat $< 50 \times 10^9/l$, hoidetaan keskeyttämällä tilapäisesti avapritinibihoito. Verihiutaleetukihoito voi olla tarpeen, ja taulukossa 2 olevaa suositeltua muutettua annosta on käytettävä (ks. kohta 4.2). Kliinisissä tutkimuksissa trombositopenia yleensä korjaantui avapritinibihoiton vähentämisen tai keskeyttämisen myötä. Enimmäisannos pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastaville potilaille on 200 mg kerran vuorokaudessa.

Kognitiiviset vaikutukset

Kognitiivisia vaikutuksia, kuten muistin heikkeneminen, kognitiivinen häiriö, sekavuustila ja enkefalopatia, voi ilmetä avapritinibihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Kognitiivisten vaikutusten mekanismeja ei tunneta.

On suositeltavaa, että potilaita seurataan kliinisesti kognitiivisten tapahtumien merkkien ja oireiden, kuten uusien tai lisääntyneiden muistinmenetys-, sekavuus- ja/tai kognitiivisten toimintojen oireiden, varalta. Potilaan on ilmoitettava terveydenhuollon ammattilaiselle välittömästi, jos hänellä ilmenee uusia tai pahenevia kognitiivisia oireita.

Jos potilaalla on havaittu avapritinibihoitoon liittyviä kognitiivisia vaikutuksia, on noudatettava taulukossa 1 esitettyä suositeltua annoksen muuttamista (ks. kohta 4.2).

Kliinisissä tutkimuksissa annoksen pienentäminen tai keskeyttäminen paransi asteen ≥ 2 kognitiivisia vaikutuksia toimenpiteettömyyteen verrattuna.

Nesteen kertyminen

Nesteen kertymistä, mukaan lukien vaikea-asteiset paikalliset turvotukset (kasvojen turvotus, periorbitaalinen turvotus, perifeerinen turvotus ja/tai pleuraeffuusio) tai yleistyneet turvotukset, on raportoitu vähintään esiintymistiheydellä ”yleinen” avapritinibia käyttäneillä potilailla, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain. Muita paikallisia turvotuksia (kurkunpään turvotus ja/tai perikardiaalinen effuusio) on raportoitu melko harvinaisina (ks. kohta 4.8).

Pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla on havaittu paikallista turvotusta (kasvojen turvotus, periorbitaalinen turvotus, perifeerinen turvotus, keuhkoedeema, perikardiaalinen effuusio ja/tai pleuraeffuusio) tai yleistynyttä turvotusta sekä askitesta, vähintään esiintymistiheydellä ”yleinen” (ks. kohta 4.8). Muita paikallisia turvotuksia (kurkunpään turvotus) on raportoitu melko harvinaisina.

Siksi on suositeltavaa, että potilaat arvioidaan näiden haittavaikutusten varalta, mukaan lukien painon ja hengitystieoireiden säännöllinen arviointi. Odottamaton nopea painon nousu tai nesteen kertymiseen viittaavat hengitystieoireet on tutkittava huolellisesti, ja on toteutettava asianmukaiset tukihoidot ja hoitotoimenpiteet, kuten diureettien käyttö. Potilailla, joilla ilmenee askitesta, on suositeltavaa arvioida askitoksen etiologia.

QT-ajan pidentyminen

QT-ajan pidentymistä on havaittu potilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi ja jotka ovat saaneet avapritinibihoitoa kliinisissä tutkimuksissa. QT-ajan pidentyminen voi aiheuttaa ventrikulaaristen arytmioiden riskin, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia.

Avapritinibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on todettu QT-ajan pidentymistä tai joilla on QT-ajan pidentymisen riski (esim. samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden, aiemman sydänsairauden ja/tai elektrolyyttihäiriöiden vuoksi). Samanaikaista antoa voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa on vältettävä kohonneen haittavaikutusten riskin takia, mukaan lukien QT-ajan pidentyminen ja siihen liittyvät rytmihäiriöt (ks. kohta 4.5). Mikäli samanaikaista kohtalaisten CYP3A4:n estäjien käyttöä ei voida välttää, ks. kohdasta 4.2 annoksen muuttamista koskevat ohjeet.

Sydänsähkökäyrällä (EKG) toteutettavia QT-aika-arviointeja on harkittava, jos avapritinibia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat pidentää QT-aikaa.

Ruoansulatuselimistö

Ripuli, pahoinvointi ja oksentelu olivat yleisimmin raportoituja ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia potilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain ja pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi (ks. kohta 4.8). Potilaat, joilla ilmenee ripulia, pahoinvointia ja oksentelua, on arvioitava sairauteen liittyvien etiologioiden poissulkemiseksi. Hoitoa edellyttävien ruoansulatuselimistön haittavaikutusten tukihoido voi sisältää lääkevalmisteita, joilla on antiemeettisiä, ripulia ehkäiseviä tai antasidisia ominaisuuksia.

Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia saavien potilaiden nesteytystä on seurattava tarkoin ja hoidettava tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisesti.

Laboratoriokokeet

Avapritinibihoito potilailla, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, on ollut yhteydessä anemiaan, neutropeniaan ja/tai trombositopeniaan. Täydellinen verenkuvaa on tutkittava säännöllisesti avapritinibihoiton aikana. Katso myös kallon sisäistä verenvuotoa koskeva teksti, joka löytyy tästä kohdasta edellä ja kohdasta 4.8.

Potilailla, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, avapritinibihoito on ollut yhteydessä bilirubiini- ja maksan transaminaasiarvojen kohoamiseen (ks. kohta 4.8). Maksan toimintaa (transaminaasiarvoja ja bilirubiinia) on seurattava säännöllisesti avapritinibihoitoa saavilla potilailla.

CYP3A4:n estäjät ja induktorit

Samanaikaista antoa voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa on vältettävä, koska se saattaa suurentaa avapritinibin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Samanaikaista antoa voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n induktorien kanssa on vältettävä, koska se saattaa pienentää avapritinibin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

Valoherkkyysoireet

Suoralle auringonvalolle altistumista on vältettävä tai se on minimoitava avapritinibihoitoon liittyvän valotoksisuuden riskin vuoksi. Potilaita on neuvottava käyttämään suojatoimenpiteitä, kuten suojaavia vaatteita ja aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikuttavat aineet, joilla voi olla vaikutusta avapritinibiin

Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A:n estäjät

Avapritinibin samanaikainen anto voimakkaan CYP3A:n estäjän kanssa suurensi avapritinibin pitoisuutta plasmassa ja saattaa johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen. Kun itrakonatsolia annettiin samanaikaisesti (200 mg kahdesti vuorokaudessa päivänä yhden ja sen jälkeen 200 mg kerran vuorokaudessa 13 vuorokauden ajan) avapritinibin 200 mg:n kerta-annoksen kanssa päivänä 4 terveille tutkittaville, avapritinibin C_{max} -pitoisuus suureni 1,4-kertaiseksi ja AUC_{0-inf} -arvo 4,2-kertaiseksi verrattuna pelkkään 200 mg:n avapritinibiannokseen.

Samanaikaista avapritinibin käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien (kuten sienilääkkeet, mukaan lukien ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli; tietyt makrolidit, kuten erytromysiini, klaritromysiini ja telitromysiini; ihmisen immuunikatovirusinfektioiden/hankitun immuunikato-oireyhtymän (HIV/AIDS) hoitoon käytettävät vaikuttavat aineet, kuten kobisistaatti, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri ja sakinaviiri sekä konivaptaani hyponatremian hoitoon ja bosepreviiri maksatulehduksen hoitoon) kanssa, mukaan lukien greippi tai greippimehu, on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä kohtalaisen CYP3A:n estäjän kanssa ei voida välttää, avapritinibin aloitusannosta on pienennettävä 300 mg:sta 100 mg:aan suun kautta kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on GIST-kasvain, ja 200 mg:sta 50 mg:aan suun kautta kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A:n induktorit

Avapritinibin samanaikainen anto voimakkaan CYP3A:n induktorin kanssa pienensi avapritinibin pitoisuutta plasmassa ja saattaa heikentää avapritinibin tehoa. Kun rifampisiinia annettiin samanaikaisesti (600 mg kerran vuorokaudessa 18 vuorokauden ajan) avapritinibin 400 mg:n kerta-annoksen kanssa päivänä 9 terveille tutkittaville, avapritinibin C_{max} -pitoisuus pieneni 74 % ja AUC_{0-inf} -arvo 92 % verrattuna pelkkään 400 mg:n avapritinibiannokseen.

Avapritinibin samanaikaista antoa voimakkaiden ja kohtalaisten CYP3A:n induktorien (esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fosfenytoini, primidoni, bosentaani, efavirensi, etraviriini, modafiniili, dabrafenibi, nafsilliini tai *Hypericum perforatum* eli mäkikuisma) on vältettävä.

Avapritinibin vaikutus muihin vaikuttaviin aineisiin

In vitro -tutkimukset osoittivat, että avapritinibi on CYP3A:n suora estäjä ja ajasta riippuvainen CYP3A:n estäjä. Näin ollen avapritinibi saattaa suurentaa sellaisten samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa, jotka ovat CYP3A:n substraatteja.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että avapritinibi on CYP3A:n induktori. Näin ollen avapritinibi saattaa pienentää sellaisten samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa, jotka ovat CYP3A:n substraatteja.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti avapritinibia ja kapean terapeuttisen indeksin omaavia CYP3A:n substraatteja, koska niiden pitoisuudet plasmassa saattavat muuttua.

Avapritinibi on P-gp:n, BCRP:n, MATE1:n, MATE2-K:n ja BSEP:n estäjä *in vitro*. Näin ollen avapritinibi saattaa muuttaa näiden kuljettajaproteiinien samanaikaisesti annettujen substraattien pitoisuuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava, että avapritinibi voi aiheuttaa haittaa sikiölle (ks. kohta 5.3).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaustilanne on tarkistettava ennen AYWAKYT-hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi sekä miesten, joilla on kumppanina nainen, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan viimeisen AYWAKYT-annoksen jälkeen.

Potilasta on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos hän tulee raskaaksi tai jos raskautta epäillään AYWAKYT-valmisteen käytön aikana.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja avapritinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

AYWAKYT-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Jos AYWAKYT-valmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi AYWAKYT-hoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö avapritinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Imetys on lopetettava AYWAKYT-hoidon ajaksi ja kahden viikon ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

AYWAKYT-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Rottien hedelmällisyystutkimuksessa ei havaittu merkittäviä vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

AYWAKYT voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten kognitiivisia vaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Potilaille on kerrottava mahdollisista haittavaikutuksista, jotka vaikuttavat heidän keskittymis- ja reaktiokykyynsä. Potilaiden, joilla on näitä haittavaikutuksia, on oltava erityisen varovaisia autoa ajaessaan tai koneita käyttäessään.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuustietokanta sisältää tiedot yhteensä 585 GIST-potilaasta (kaikki annokset), joista 550 sai avapritinibia aloitusannoksella 300 mg tai 400 mg, sekä 193 potilaasta, jotka olivat mukana pitkälle

edennyttä systeemistä mastosytoosia koskevista tutkimuksista (kaikki annokset), joista 126 potilasta sai avapritinibia 200 mg:n aloitusannoksella. Ks. kohta 5.1.

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

Yleisimpiä minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia avapritinibihoidon aikana 300 mg:n tai 400 mg:n aloitusannoksella olivat pahoinvointi (45 %), väsymys/uupumus (40 %), anemia (39 %), periorbitaalinen turvotus (33 %), kasvojen turvotus (27 %), hyperbilirubinemia (28 %), ripuli (26 %), oksentelu (24 %), perifeerinen turvotus (23 %), lisääntynyt kyynelvuoto (22 %), ruokahalun heikkeneminen (21 %) ja muistin heikkeneminen (20 %).

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 23 %:lla avapritinibia saaneista potilaista. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset avapritinibihoidon aikana olivat anemia (6 %) ja pleuraeffuusio (1 %).

Yleisimmät haittavaikutukset, jotka johtivat hoidon pysyvään lopettamiseen, olivat väsymys/uupumus, enkefalopatia ja kallonsisäinen verenvuoto (<1 % kukin). Annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat anemia, väsymys/uupumus, neutrofiilien määrän väheneminen, veren bilirubiinipitoisuuden lisääntyminen, muistin heikkeneminen, kognitiivinen häiriö, periorbitaalinen turvotus, pahoinvointi ja kasvojen turvotus.

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi

Yleisimpiä minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia avapritinibihoidon aikana 200 mg:n aloitusannoksella olivat periorbitaalinen turvotus (38 %), trombosytopenia (37 %), perifeerinen turvotus (33 %) ja anemia (22 %).

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 12 %:lla avapritinibia saaneista potilaista. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset avapritinibihoidon aikana olivat subduraalihakematooma (2 %), anemia (2 %) ja verenvuoto (2 %).

Pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 200 mg:n annoksella, 7,1 %:lla oli pysyvään hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia. Kahdella potilaalla (1,6 %) ilmeni subduraalihakematooma. Kognitiivinen häiriö, masentunut mieliala, ripuli, tarkkaavuuden häiriö, hemoglobiiniarvon lasku, hiusten värimuutokset, libidon heikkeneminen, pahoinvointi, neutropenia, ennenaikainen menopaussi ja trombosytopenia ilmenivät kukin yhdellä potilaalla (0,8 %). Annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat trombosytopenia, neutropenia, periorbitaalinen turvotus, kognitiivinen häiriö, perifeerinen turvotus, verihiutaleiden määrän väheneminen, neutrofiilien määrän väheneminen, anemia, astenia, väsymys/uupumus, nivelkipu, veren alkalisen fosfataasiarvon lisääntyminen, veren bilirubiiniarvon lisääntyminen ja veren valkosolujen määrän väheneminen.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Kliinisissä tutkimuksissa ≥ 1 %:lla GIST-potilaista raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla (taulukko 3), paitsi kohdassa 4.4 mainitut haittavaikutukset, jotka on otettu mukaan esiintymistiheydestä huolimatta, MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden osalta alla (taulukossa 4) on lueteltu haittavaikutukset, joita on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa vähintään 3 %:lla potilaista.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Kliinissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset avapritinibihoitoa saaneilla potilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

Elinjärjestelmä / yleisyysluokka	Haittavaikutukset	Kaikki asteet %	Asteet ≥ 3 %
Infektiot			
Yleinen	Konjunktiviitti	2,0	-
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			
Melko harvinainen	Kasvaimen verenvuoto	0,2	0,2
Veri ja imukudos			
Hyvin yleinen	Anemia	39,6	20,4
	Valkosolujen määrän väheneminen	14,0	3,1
	Neutrofiilien määrän väheneminen	15,8	8,9
Yleinen	Trombosytopenia ⁴	8,4	0,9
	Lymfosyyttien määrän väheneminen ⁵	4,7	2,2
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hyvin yleinen	Ruokahalun heikkeneminen	21,1	0,5
Yleinen	Hypofosfatemia	8,9	2,5
	Hypokalemia	6,0	0,9
	Hypomagnesemia	3,8	0,4
	Hyponatremia	1,3	0,7
	Dehydraatio	1,8	0,5
	Hypoalbuminemia ⁶	2,4	-
	Hypokalsemia	2,2	0,4
Psyykkiset häiriöt			
Yleinen	Sekavuustila	4,7	0,5
	Masennus	4,2	0,4
	Ahdistuneisuus	1,8	-
	Unettomuus	3,8	-
Hermosto			
Hyvin yleinen	Muistin heikkeneminen	22,7	0,9
	Kognitiivinen häiriö	11,8	0,9
	Heitehuimaus	10,5	0,2
	Vaikutus makuaistiin	12,7	-
Yleinen	Kallonsisäinen verenvuoto ¹	1,6	1,1
	Psyykkinen heikentyminen ²	5,6	0,7
	Perifeerinen neuropatia	8,5	0,4
	Uneliaisuus	1,8	-
	Afasia	1,8	-
	Hypokinesia	1,3	0,2
	Päänsärky	8,0	0,2
	Tasapainohäiriö	1,6	-
	Puhehäiriö	4,5	-
	Vapina	2,2	0,2
	Melko harvinainen	Enkefalopatia	0,9
Silmät			
Hyvin yleinen	Lisääntynyt kyynelvuoto	22,2	-

Elinjärjestelmä / yleisyysluokka	Haittavaikutukset	Kaikki asteet %	Asteet ≥ 3 %
Yleinen	Silmien verenvuoto ³	1,1	-
	Näön sumentuminen	2,9	-
	Sidekalvon verenvuoto	2,4	-
	Valonarkuus	1,6	-
Kuulo ja tasapainoelin			
Yleinen	Kiertohuimaus	2,4	-
Sydän			
Melko harvinainen	Perikardiaalinen effuusio	0,9	0,2
Verisuonisto			
Yleinen	Hypertensio	3,3	1,1
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Yleinen	Pleuraeffuusio	6,0	0,9
	Hengenahdistus	6,0	0,7
	Nenän tukkoisuus	1,5	-
	Yskä	2,2	-
Ruoansulatuselimistö			
Hyvin yleinen	Vatsakipu	10,9	1,1
	Oksentelu	24,2	0,7
	Ripuli	26,4	2,7
	Pahoinvointi	45,1	1,5
	Kuivuminen	10,9	0,2
	Gastroesofageaalinen refluksitauti	12,9	0,5
Yleinen	Ruoansulatuselimistön verenvuoto ⁴	2,2	1,6
	Askites	7,5	1,3
	Ummetus	5,8	-
	Nielemisvaikeudet	2,4	0,4
	Stomatiitti	2,4	-
	Ilmavaivat	1,6	-
	Liiallinen syljeneritys	1,5	-
Maksa ja sappi			
Hyvin yleinen	Hyperbilirubinemia	27,5	5,8
Melko harvinainen	Maksan verenvuoto	0,	0,2
Iho ja ihonalainen kudος			
Hyvin yleinen	Hiusten värimuutokset	15,3	0,2
	Ihottuma	12,7	1,6
Yleinen	Palmoplantaarisen erytrodysestesian oireyhtymä	1,3	-
	Valoherkkyysreaktio	1,1	-
	Ihon hypopigmentaatio	1,1	-
	Kutina	2,9	-
	Alopesia	9,6	-
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Yleinen	Lihaskipu	2,0	-
	Nivelkipu	1,8	-
	Selkäkipu	1,1	-
	Lihaskouristukset	1,6	-
Munuaiset ja virtsatiet			
Yleinen	Akuutti munuaisvaurio	2,0	0,9
	Veren kreatiniiniarvon suureneminen	4,4	-
	Hematuria	1,1	-

Elinjärjestelmä / yleisyysluokka	Haittavaikutukset	Kaikki asteet %	Asteet ≥ 3 %
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Hyvin yleinen	Turvotus ⁵	70,2	4,7
	Väsytys/uupumus	39,6	5,3
Yleinen	Astenia	7,8	1,6
	Kuume	1,8	0,2
	Huonovointisuus	2,5	0,2
	Kylmyyden tunne	2,9	-
Tutkimukset			
Hyvin yleinen	Transaminaasiarvojen suureneminen	12,4	0,9
Yleinen	Pidentynyt sydänsähkökäyrän QT-aika	2,0	0,2
	Veren kreatiinifosfokinaasiarvon suureneminen	3,3	0,4
	Painon lasku	7,5	0,2
	Painon nousu	4,7	-
	Veren laktaattidehydrogenaasiarvon suureneminen	1,3	-

¹ Kallonsisäinen verenvuoto (mukaan lukien aivoverenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto, subduraalihakematooma, aivokudoksen hematooma)

² Psykkinen heikentyminen (mukaan lukien keskittymisvaikeus, psykkinen heikentyminen, psykkinen tilan muutokset, dementia)

³ Silmien verenvuoto (mukaan lukien silmien verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, lasiaisen verenvuoto)

⁴ Ruoansulatuselimistön verenvuoto (mukaan lukien mahaverenvuoto, ruoansulatuselimistön verenvuoto, ylemmän ruoansulatuselimistön verenvuoto, peräaukon verenvuoto, meleena)

⁵ Turvotus (mukaan lukien periorbitaalinen turvotus, perifeerinen turvotus, kasvojen turvotus, silmäluomen turvotus, nesteen kertyminen elimistöön, yleistynyt turvotus, silmäkuopan turvotus, silmien turvotus, turvotus, perifeerinen turvotus, kasvoturvotus, silmäturvotus, sidekalvon turvotus, kurkunpään turvotus, paikallinen turvotus, huulten turvotus)

-: ≥ 3 asteen haittavaikutuksia ei raportoitu

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi

Taulukko 4. Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset avapritinibihoitoa saaneilla potilailla, joilla oli pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi ja joiden aloitusannos oli 200 mg

Elinjärjestelmä / yleisyysluokka	Haittavaikutukset	Kaikki asteet %	Asteet ≥ 3 %
Veri ja imukudos			
Hyvin yleinen	Trombosytopenia*	46,8	23,0
	Anemia*	23,0	11,9
	Neutropenia*	21,4	19,0
Yleinen	Leukopenia*	8,7	2,4
Psyykkiset häiriöt			
Yleinen	Sekavuustila	1,6	-
Hermosto			
Hyvin yleinen	Vaikutus makuaistiin*	15,9	0,8
	Kognitiivinen häiriö	11,9	1,6
Yleinen	Päänsärky	7,9	-
	Muistin heikentyminen*	5,6	-
	Heitehuimaus	5,6	-
	Perifeerinen neuropatia ¹	4,8	-
	Kallonsisäinen verenvuoto ²	2,4	0,8
Silmät			

Elinjärjestelmä / yleisyysluokka	Haittavaikutukset	Kaikki asteet %	Asteet ≥ 3 %
Yleinen	Lisääntynyt kyynelvuoto	6,3	-
Sydän			
Melko harvinainen	Perikardiaalinen effuusio	0,8	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Yleinen	Nenäverenvuoto	5,6	-
	Pleuraeffuusio	2,4	-
Ruoansulatuselimistö			
Hyvin yleinen	Ripuli	14,3	1,6
	Pahoinvointi	12,7	-
Yleinen	Oksentelu*	8,7	0,8
	Gastroesofageaalinen refluksitauti*	4,8	-
	Askites*	4,0	0,8
	Kuivuminen*	4,0	-
	Ummetus	3,2	-
	Vatsakipu*	3,2	-
	Ruoansulatuskanavan verenvuoto ³	2,4	1,6
Maksa ja sappi			
Yleinen	Hyperbilirubinemia*	7,9	0,8
Iho ja ihonalainen kudος			
Hyvin yleinen	Hiusten värimuutokset	15,1	-
Yleinen	Ihottuma*	7,9	0,8
	Alopesia	7,1	-
Melko harvinainen	Valoherkkyysreaktio	0,8	-
Munuaiset ja virtsatiet			
Melko harvinainen	Akuutti munuaisvaurio*	0,8	-
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Yleinen	Nivelkipu	4,8	0,8
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Hyvin yleinen	Turvotus ⁴	69,8	4,8
	Väsytys/uupumus*	18,3	2,4
Yleinen	Kipu	3,2	-
Tutkimukset			
Yleinen	Painon nousu	6,3	-
	Veren alkalisen fosfaasiarvon suureneminen	4,8	1,6
	Transaminaasiarvojen suureneminen*	4,8	-
	Pidentynyt sydänsähkökäyrän QT-aika	1,6	0,8
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
Yleinen	Kontuusio	3,2	-

¹Perifeerinen neuropatia (mukaan lukien parestesia, perifeerinen neuropatia, hypoestesia)

²Kallonsisäinen verenvuoto (mukaan lukien kallonsisäinen verenvuoto, subduraalihakematooma)

³Ruoansulatuskanavan verenvuoto (mukaan lukien mahaverenvuoto, ruoansulatuskanavan verenvuoto, meleena)

⁴Turvotus (mukaan lukien periorbitaalinen turvotus, perifeerinen edeema, kasvojen edeema, silmäluomen edeema, nesteen kertyminen, yleistynyt turvotus, turvotus, perifeerinen turvotus, kasvojen turvotus, silmän turvotus, konjunktivaalinen edeema, kurkunpään edeema, paikallistunut edeema)

*Koostuu yhdistetyistä termeistä, jotka edustavat vastaavanlaisia lääketieteellisiä käsitteitä.

-: yhtään haittavaikutusta ei ole raportoitu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Kallonsisäinen verenvuoto

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

Kallonsisäistä verenvuotoa ilmeni kymmenellä (10) potilaalla (1,7 %) 585 GIST-potilaasta (kaikki annokset) ja yhdeksällä (9) potilaalla (1,6 %) 550 GIST-potilaasta, jotka saivat avapritinibia aloitusannoksella 300 mg tai 400 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Kallonsisäisiä verenvuototapahtumia (kaikki vaikeusasteet) esiintyi 8 viikkoa – 84 viikkoa avapritinibihoidon aloittamisen jälkeen. Mediaaniaika sen alkamiseen oli 22 viikkoa. Oireiden kohenemiseen ja häviämiseen kuluvan ajan mediaani oli 25 viikkoa asteen ≥ 2 kallonsisäisen verenvuodon osalta.

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi

Kallonsisäistä verenvuotoa ilmeni yhteensä (riippumatta syy-yhteydestä) neljällä (4) potilaalla (3,2 %) 126:sta pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastaneesta potilaasta, jotka saivat avapritinibia aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa, riippumatta verihiutaleiden määrästä ennen hoidon aloittamista. Näistä neljästä (4) potilaasta kolmella (3) tapahtuman arvioitiin liittyneen avapritinibiin (2,4 %). Kallonsisäisen verenvuodon tapahtumien riski on korkeampi potilailla, joiden verihiutaleiden määrä on $< 50 \times 10^9/l$. Kallonsisäisiä verenvuototapahtumia ilmeni yhteensä (riippumatta syy-yhteydestä) kolmella (3) potilaalla (2,5 %) 121:stä pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastaneesta potilaasta, jotka saivat aloitusannoksena 200 mg kerran vuorokaudessa ja joiden verihiutaleiden määrä oli $\geq 50 \times 10^9/l$ ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4). Näistä kolmesta (3) potilaasta kahdella (2) tapahtuman arvioitiin liittyneen avapritinibiin (1,7 %). Niistä 126 potilaasta, joita hoidettiin suositellulla aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa, viidellä (5) potilaalla verihiutaleiden määrä oli $< 50 \times 10^9/l$ ennen hoidon aloittamista, ja näistä yhdelle tuli kallonsisäinen verenvuoto.

Kallonsisäisiä verenvuototapahtumia (kaikki vaikeusasteet) esiintyi 12,0 viikkoa – 15,0 viikkoa avapritinibihoidon aloittamisen jälkeen. Mediaaniaika kallonsisäisen verenvuototapahtuman alkamiseen oli 12,1 viikkoa.

Avapritinibin kliinisissä tutkimuksissa kallonsisäisen verenvuodon insidenssi oli korkeampi potilailla, joita hoidettiin aloitusannoksella ≥ 300 mg kerran vuorokaudessa, kuin potilailla, joita hoidettiin suositellulla aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa. Niistä 50 potilaasta, joita hoidettiin aloitusannoksella ≥ 300 mg kerran vuorokaudessa, kahdeksalla (8) potilaalla (16,0 %) ilmeni kallonsisäinen verenvuototapahtuma (riippumatta syy-yhteydestä), riippumatta verihiutaleiden määrästä ennen hoidon aloittamista. Näistä kahdeksasta (8) potilaasta kuudella (6) tapahtuman arvioitiin liittyneen avapritinibiin (12,0 %). Kyseessä olevista 50 potilaasta seitsemällä (7) verihiutaleiden määrä oli $< 50 \times 10^9/l$ ennen hoidon aloittamista, ja näistä neljälle (4) potilaalle tuli kallonsisäinen verenvuoto, jonka arvioitiin liittyneen avapritinibiin kolmessa (3) tapauksessa neljästä (4). Niistä 43 potilaasta, joiden verihiutaleiden määrä oli $\geq 50 \times 10^9/l$ ennen hoidon aloittamista, neljälle (4) potilaalle tuli kallonsisäinen verenvuoto, jonka arvioitiin liittyneen avapritinibiin kolmessa (3) tapauksessa neljästä (4).

Kuolemaan johtaneita kallonsisäisen verenvuodon tapahtumia on ilmennyt alle 1 %:lla potilaista, joilla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi (kaikki annostasot).

Pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden enimmäisannos on 200 mg kerran vuorokaudessa.

Kognitiiviset vaikutukset

Avapritinibia saavilla potilailla voi ilmetä erilaisia kognitiivisia vaikutuksia, jotka ovat yleensä korjaantuvia intervention myötä. Kognitiivisia vaikutuksia hoidettiin lääkkeenannon keskeyttämisellä ja/tai annoksen pienentämisellä. Kognitiiviset vaikutukset johtivat avapritinibioidon pysyvään keskeyttämiseen 2,7 %:lla potilaista.

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

Kognitiivisia vaikutuksia esiintyi 194:llä (33 %) 585 GIST-potilaasta (kaikki annokset) ja 182 potilaalla (33 %) niistä 550 GIST-potilaasta, jotka saivat avapritinibia aloitusannoksella 300 tai 400 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4). Potilailla, joilla oli tapahtuma (mikä tahansa vaikeusaste), sen alkamisajan mediaani oli 8 viikkoa.

Useimmat kognitiiviset vaikutukset olivat asteen 1 haittavaikutuksia, ja astetta ≥ 2 ilmeni 11 %:lla 550 potilaasta. Potilailla, joilla ilmeni asteen ≥ 2 kognitiivinen vaikutus (vaikuttaa päivittäisiin toimintoihin), oireiden kohentumiseen kuluva ajan mediaani oli 15 viikkoa.

Muistin heikkenemistä esiintyi 20 %:lla potilaista. Alle 1 % näistä tapahtumista oli asteen 3 tapahtumia. Kognitiivista häiriötä esiintyi 12 %:lla potilaista. Alle 1 % näistä tapahtumista oli asteen 3 tapahtumia. Sekavuustilaa esiintyi 5 %:lla potilaista. Alle 1 % näistä tapahtumista oli asteen 3 tapahtumia. Enkefalopatiaa esiintyi alle 1 %:lla potilaista. Alle 1 % näistä tapahtumista oli asteen 3 tapahtumia. Vakavia kognitiivisia haittavaikutuksia raportoitiin 9:llä 585:stä (1,5 %) GIST-potilaasta (kaikki annokset). Näistä 7/550 (1,3 %) potilasta oli GIST-ryhmässä, joka sai aloitusannoksena joko 300 tai 400 mg kerran vuorokaudessa.

Kaiken kaikkiaan 1,3 %:lla potilaista avapritinibihoito oli lopetettava pysyvästi jonkin kognitiivisen vaikutuksen vuoksi.

Kognitiivisia vaikutuksia esiintyi 37 %:lla ≥ 65 - vuotiaista potilaista, jotka saivat aloitusannoksena joko 300 tai 400 mg kerran vuorokaudessa.

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi

Kognitiivisia vaikutuksia esiintyi 51 potilaalla (26 %) 193:sta pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavasta potilaasta (kaikki annokset) ja 23 potilaalla (18 %) niistä 126 pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavasta potilaasta, jotka saivat avapritinibia aloitusannoksella aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4). Pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa ja jotka saivat minkä tahansa vaikeusasteen tapahtuman, oli tapahtuman alkamisajan mediaani 12 viikkoa (vaihteluväli: 0,1 viikkoa – 108,1 viikkoa).

Useimmat kognitiiviset vaikutukset olivat asteen 1 haittavaikutuksia, ja astetta ≥ 2 ilmeni 7 %:lla 126 potilaasta, jotka saivat hoitoa aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa. Potilailla, joilla ilmeni asteen ≥ 2 kognitiivinen vaikutus (vaikuttaa päivittäisiin toimintoihin), oireiden kohentumiseen kuluva ajan mediaani oli 6 viikkoa.

Niillä pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla, jotka saivat hoitoa aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa, kognitiivisia häiriöitä ilmeni 12 %:lla potilaista, muistihäiriötä ilmeni 6 %:lla potilaista ja sekavuustilaa 2 %:lla potilaista. Mitkään näistä eivät olleet asteen 4 tasoisia.

Kognitiivisia vaikutuksia raportoitiin vakavina haittavaikutuksina yhdellä 193:sta (< 1 %) pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavasta potilaasta (kaikki annokset). Niitä ei ilmennyt pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden ryhmässä, joka sai aloitusannoksena 200 mg kerran vuorokaudessa.

Yhteensä 1,6 %:lla pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavista potilaista (kaikki annokset) avapritinibihoito oli lopetettava pysyvästi jonkin kognitiivisen haittavaikutuksen takia. 8 %:lla lääkkeenanto oli keskeytettävä ja 9 %:lla annosta oli pienennettävä.

Kognitiivisia vaikutuksia ilmeni 20 %:lla ≥ 65 vuoden ikäisistä potilaista, jotka saivat aloitusannoksena 200 mg kerran vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

NAVIGATOR- ja VOYAGER-tutkimuksissa (N= 550) (ks. kohta 5.1) 39 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita ja 9 % vähintään 75-vuotiaita. Nuorempiin potilaisiin (alle 65-vuotiaat) verrattuna useammilla vähintään 65-vuotiailla potilailla raportoitiin haittavaikutuksia, jotka johtivat annoksen pienentämiseen (55 %:lla vähintään 65-vuotiaista ja 45 %:lla alle 65-vuotiaista) ja annoksen keskeyttämiseen (18 %:lla vähintään 65-vuotiaista ja 4 %:lla alle 65-vuotiaista). Raportoitujen haittavaikutusten tyypit olivat samanlaisia iästä riippumatta. Iäkkäillä potilailla raportoitiin enemmän asteen 3 tai korkeamman asteen haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla (63 % vs. 50 %).

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi

EXPLORER- ja PATHFINDER-tutkimuksissa (N=126) (ks. kohta 5.1) 63 % potilaista, joita hoidettiin 200 mg:n annoksella, oli vähintään 65-vuotiaita ja 21 % oli vähintään 75-vuotiaita. Nuorempiin potilaisiin (alle 65-vuotiaat) verrattuna useammilla vähintään 65-vuotiailla potilailla raportoitiin haittavaikutuksia, jotka johtivat annoksen pienentämiseen (73 %:lla vähintään 65-vuotiaista ja 62 %:lla alle 65-vuotiaista). Samansuuruinen osa potilaista raportoi haittavaikutuksia, jotka johtivat lääkkeenannon keskeyttämiseen (9 %:lla alle 65-vuotiaista ja 6 %:lla vähintään 65-vuotiaista). Raportoitujen haittavaikutusten tyypit olivat samanlaisia iästä riippumatta. Iäkkäillä potilailla raportoitiin enemmän asteen 3 tai korkeamman asteen haittavaikutuksia (63,3 %) kuin nuoremmilla potilailla (53,2 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Avapritinibin kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yliannostustapauksia. Kliinisesti tutkittu avapritinibin enimmäisannos on 600 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Tällä annoksella havaitut haittavaikutukset vastasivat turvallisuusprofiilia annoksella 300 mg tai 400 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.8).

Hoito

Avapritinibin yliannostukseen ei ole olemassa tunnettua vastaläkettä. Jos epäillään yliannostusta, avapritinibihoito on keskeytettävä ja aloitettava tukivoito. Avapritinibin jakautumistilavuus on suuri ja se sitoutuu laajalti proteiineihin, joten dialyysi ei todennäköisesti poista avapritinibia merkittävässä määrin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset aineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX18.

Vaikutusmekanismi

Avapritinibi on tyypin 1 kinaasin estäjä, jolla on todistettu biokemiallinen *in vitro* -aktiivisuus imatinibi-, sunitinibi- ja regorafenibiresistenssiin liittyviin PDGFRA D842V- ja KIT D816V-mutantteihin kohdistuen. Puolikkaat maksimaaliset inhibitoriset pitoisuudet (IC₅₀) olivat 0,24 nM ja 0,27 nM. Avapritinibilla oli suurempi teho kliinisesti merkittäviä KIT eksoni 11-, KIT eksoni 11/17- ja KIT eksoni 17 -mutantteja vastaan kuin KIT-villityypin entsyymiä vastaan.

Solutason määrityksissä avapritinibi esti KIT 816V:n (IC₅₀-arvo 4 nM) ja PDGFRA D842V:n (IC₅₀-arvo 30 nM) autofosforylaatiota. Solutason määrityksissä avapritinibi esti KIT-mutanttisolutulinjojen proliferaatiota, mukaan lukien hiiriperäinen mastosytoomasolutulinja ja ihmisperäinen syöttösolut-leukemiasolutulinja. Avapritinibillä todettiin myös olevan kasvua estävää aktiivisuutta hiiriperäisen mastosytooman vieraslajisiirremallissa, jossa oli KIT eksoni 17:n mutaatio.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Mahdollinen QT-aikaa pidentävä vaikutus

Avapritinibin kykyä pidentää QT-aikaa arvioitiin 27 GIST-potilaalla, jotka saivat avapritinibia annoksilla 300/400 mg kerran vuorokaudessa avoimessa, yksihaaraisessa tutkimuksessa. QTcF-ajan arvioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 6,55 ms (90 %:n luottamusväli: 1,80–11,29) havaitulla vakaan tilan geometrisellä keskimääräisellä C_{max}-pitoisuudella 899 ng/ml. Vaikutusta sydämen sykkeeseen tai sydämen johtumiseen (PR-, QRS- ja RR-välit) ei havaittu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Leikkaushoitoon soveltumattoman tai etäpesäkkeisen GIST-kasvaimen kliiniset tutkimukset

Avapritinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa, yksihaaraisessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli vahvistettu GIST-diagnoosi ja Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka (PS) 0–2 (58 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 1 ja 3 %:lla potilaista se oli 2). Yhteensä 217 potilasta sai joko 300 mg tai 400 mg aloitusannoksen kerran päivässä.

Tehoa arvioitiin kokonaisvasteen (ORR) perusteella Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) v1.1 -kriteerien mukaisesti, jotka oli muokattu soveltuviksi potilaille, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain (mRECIST v1.1), ja vasteen keston (DOR) perusteella, joka toteutettiin sokkoutetulla riippumattomalla keskitetyllä arvioinnilla (Blinded Independent Central Review, BICR).

Lisäksi yhteensä 239 potilasta on saanut avapritinibihoitoa relevantilla aloitusannoksella meneillään olevassa avoimessa satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa (BLU-285-1303; VOYAGER), jonka ensisijainen päätetapahtuma on etenemisvapaa elossaoloaika. Tämän lisäksi 96 potilasta sai avapritinibia tässä tutkimuksessa taudin edettyä regorafenibi-kontrollihoidossa (ristikkäisasetelma). Viimeisimmän tiedonkeruun katkaisupisteen kohdalla 9. maaliskuuta 2020 keskimääräinen hoidon kesto oli 8,9 kuukautta potilailla, joilla oli PDGFRA D842V -mutaatiota kantava GIST, mistä saatiin alustavaa verrattavaa turvallisuustietoa.

PDGFRA D842V -mutaatio

Avapritinibihoitoon otettiin mukaan yhteensä 38 potilasta, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain, jossa oli PDGFRA D842V -mutaatio. Potilaita hoidettiin avapritinibilla aloitusannoksella 300 mg tai 400 mg kerran vuorokaudessa. NAVIGATOR-tutkimuksessa 71 %:lla potilaista, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain, jossa oli PDGFRA D842V -mutaatio, annosta pienennettiin 200 mg:aan tai 100 mg:aan kerran vuorokaudessa hoidon aikana. Annoksen pienentäminen tapahtui keskimäärin 12 viikon kohdalla. GIST-potilailla oli oltava leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen sairaus, ja paikallisesti saatavilla olevan diagnostisen testin perusteella määritetty dokumentoitu PDGFRA D842V -mutaatio. 12 kuukauden kohdalla avapritinibihoitoa sai edelleen 27 potilasta, joista 22 % sai 300 mg kerran vuorokaudessa, 37 % sai 200 mg kerran vuorokaudessa ja 41 % sai 100 mg kerran vuorokaudessa.

Lähtötilanteen demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet olivat seuraavat: mediaani-ikä 64 vuotta (vaihteluväli: 29–90 vuotta), 66 % valkoisia, ECOG-toimintakykyluokka 0–2 (61 %:lla potilaista oli ECOG-toimintakykyluokka 1 tai 2), 97 %:lla etäpesäkkeinen tauti, suurin kohdeleesio yli 5 cm:n kokoinen 58 %:lla, 90 %:lla aiempi kirurginen resektio ja aiempien tyrosiinikinaasin estäjien mediaanimäärä 1 (vaihteluväli 0–5).

Tehoa koskevat tulokset tutkimuksesta BLU-285-1101 (NAVIGATOR) GIST-potilailla, joilla on PDGFRA D842V -mutaatio, on esitetty taulukossa 5. Tiedot edustavat 26 kuukauden pituista mediaaniseurantaa kaikilla elossa olevilla PDGFRA D842V -mutaatiopotilailla. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei ollut saavutettu, koska 74 % potilaista oli elossa. Etenemisvapaan elossaolon mediaani oli 24 kuukautta. Radiologista kasvaimen pientymistä havaittiin 98 %:lla potilaista.

Taulukko 5. PDGFRA D842V -mutaatioon liittyvät tehoa koskevat tulokset GIST-potilailla (NAVIGATOR-tutkimus)

Tehon parametri	N = 38
mRECIST 1.1 -kokonaisvaste¹, (%) (95 %:n luottamusväli)	95 (82,3; 99,4)
Täydellinen vaste	13
Osittainen vaste	82
Vasteen kesto (kuukautta), mediaani (luottamusväli)	22,1 (14,1; EA)

Lyhenteet: mRECIST 1.1=Response Evaluation Criteria In Solid Tumours v1.1 -kriteerit, joita on muokattu potilaille, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain; N=potilaiden lukumäärä EA=eivät arvioitavissa

¹ Kokonaisvaste on määritelty potilaiksi, jotka saavuttivat täydellisen vasteen tai osittaisen vasteen (täydellinen vaste + osittainen vaste)

Potilailla, joilla oli PDGFRA D842V -mutantti GIST-kasvain ja joita hoidettiin aloitusannoksella 300 tai 400 mg kerran vuorokaudessa, kokonaisvaste keskitetyn radiologisen arvioinnin perusteella mRECIST v1.1 -kriteerejä käyttäen oli 95 %.

Alustavat tulokset käynnissä olevasta vaiheen 3 tutkimuksesta BLU-285-1303 (VOYAGER) 13 potilaan osajoukossa, jolla oli PDGFRA D842V -mutaatioita, osittainen hoitovaste todettiin 3:lla 7:sta potilaasta avapritinibiryhmässä (kokonaisvaste 43 %), mutta ei yhdelläkään 6:sta potilaasta regorafenibiryhmässä (kokonaisvaste 0 %). Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani ei ollut arvioitavissa potilailla, joilla oli PDGFRA D842V -mutaatioita ja jotka oli satunnaistettu saamaan avapritinibia (95 %:n luottamusväli: 9,7; ei arvioitavissa). Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli puolestaan 4,5 kuukautta potilailla, jotka ovat saaneet regorafenibia (95 %:n luottamusväli: 1,7; ei arvioitavissa).

Pitkälle edenneen systeemisen mastosytoosin (AdvSM) kliiniset tutkimukset

Avapritinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa, yksihaaraisessa vaiheen 2 monikeskustutkimuksessa BLU-285-2202 (PATHFINDER). Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli ECOG-toimintakykyluokka 0–3. Potilaita, joilla oli mastosytoosi, johon liittyi korkean tai erittäin korkean riskin hematologinen neoplasma, kuten akuutti myeloinen leukemia tai korkean riskin myelodysplastinen oireyhtymä ei otettu mukaan tutkimukseen. Myös potilaat, joilla oli Philadelphia-kromosomin suhteen positiivinen maligniteetti suljettiin pois tutkimuksesta. Palliatiivisen hoidon ja tukihoidon lääkitykset olivat sallittuja. Vasteen suhteen arvioitavissa oleva potilasjoukko muokattujen IWG-MRT-ECNM-kriteerien mukaisesti keskitetyn toimikunnan määrittämänä sisälsi potilaat, joilla on pitkälle edenneen systeemisen mastosytoosin diagnoosi, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen avapritinibia, joilla oli vähintään kaksi lähtötilanteen jälkeistä luuydinarviointia ja jotka olivat olleet tutkimuksessa vähintään 24 viikon ajan tai jotka olivat suorittaneet tutkimuksen päättymiskäynnin. Ensisijaisena tehon tulostittarina käytettiin muokattujen IWG-MRT-ECNM-kriteerien mukaista kokonaisvastetta (ORR) keskitetyn arviointitoimikunnan määrittämänä.

107:stä tutkimukseen mukaan otetusta potilaasta 67:llä oli ollut vähintään yksi aiempi systeeminen hoito. Heitä hoidettiin annoksella 200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Ensisijaisen tehon päätapahtuman arviointi perustui yhteensä 47 tutkimukseen osallistuneeseen, pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavaan potilaaseen, jotka olivat arvioitavissa muokattujen IWG-MRT-ECNM-vastekriteerien perusteella ja jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitoa ja avapritinibia aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa. 78,7 % potilaista sai aiemmin midostauriinia, 17,0 % sai aiemmin kladribiinia, 14,9 % sai aiemmin interferoni alfaa, 10,6 % sai aiemmin hydroksikarbamidia ja 6,4 % sai aiemmin atsasitidiinia. 37:llä (79 %:lla) 47:stä pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavasta potilaasta, jotka saivat vähintään yhtä aiempaan systeemistä hoitoa ja joiden aloitusannoksena oli 200 mg avapritinibia, annosta pienennettiin vähintään kerran hoidon aikana. Mediaaniaika annoksen pienentämiseen oli 6 viikkoa.

Tutkimuspopulaation ominaisuudet olivat seuraavat: iän mediaani 69 vuotta (vaihteluväli: 31–86 vuotta), 70 % miehiä, 92 % valkoisia, ECOG-toimintakykyluokka 0–3 (66 %:lla potilaista oli ECOG-toimintakykyluokka 0–1 ja 34 %:lla 2–3) ja 89 %:lla oli havaittavissa oleva KIT D816V-mutaatio. Ennen avapritinibihoidon aloittamista luuytimen syöttösolunfiltraation mediaani oli 70 %, seerumin tryptaasipitoisuuden mediaani oli 325 ng/ml ja KIT D816V-mutanttilleelifraktion (MAF) mediaani oli 26,2 %.

Taulukossa 6 on esitetty yhteenveto tehoa koskevista tuloksista tutkimukseen osallistuneilla, pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla, jotka saivat vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitoa ja joiden aloitusannos oli 200 mg avapritinibia kerran vuorokaudessa. Seurannan mediaanikesto oli 12 kuukautta.

Taulukko 6. Tehoa koskevat tulokset PATHFINDER-tutkimuksesta pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla, jotka saivat vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitoa

Tehon parametri	Yhteensä	ASM	SM-AHN	MCL
Kokonaisvaste (ORR)¹ muokattujen IWG-MRT-ECNM-kriteerien mukaisesti, n (%) (95 %:n luottamusväli)	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)
Vaste muokattujen IWG-MRT-ECNM-kriteerien luokan mukaisesti, 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)
CI	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
Vasteen kesto² (kuukautta), mediaani (95 %:n luottamusväli)	N = 28 NR (NE, NE)	N = 5 NR (NE, NE)	N = 19 NR (NE, NE)	N = 4 NR (NE, NE)
Vasteen kesto 12 kuukauden kohdalla, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Vasteen kesto 24 kuukauden kohdalla, %	85,6	NE	83,3	NE
Vasteen saavuttamiseen kuluva aika (kuukautta), mediaani (minimi, maksimi)	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)
Aika CR/CRh-tyyppiseen vasteeseen (kuukautta), mediaani (minimi, maksimi)	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

Lyhenteet: ASM=aggressiivinen systeeminen mastosytoosi; SM-AHN= systeeminen mastosytoosi johon liittyy hematologinen neoplasma; MCL=syöttösoluleukemia; CI=kliininen koheneminen; CR=täydellinen remissio; CRh=täydellinen remissio ja osittainen perifeeristen verisolujen määrien palautuminen; NE=ei arvioitavissa; NR=ei saavutettu; PR=osittainen remissio

¹ Kokonaisvasteen (ORR) määritelmä muokattujen IWG-MRT-ECNM-kriteerien perusteella on potilaat, jotka saavuttavat CR-, CRh-, PR- tai CI-tyyppisen vasteen (CR + CRh + PR+CI)

² Arvioitu Kaplan-Meier -analyysistä

Potilaista, joita hoidettiin avapritinibilla aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa vähintään yhden systeemisen hoidon jälkeen, 83,1 %:lla luuytimen syöttösolut olivat vähentyneet vähintään 50 %; 58,5 %:lla potilaista syöttösoluaggregaatit olivat poistuneet kokonaan luuytimeistä. 88,1 %:lla potilaista seerumin tryptaasipitoisuus laski vähintään 50 % ja 49,3 %:lla seerumin tryptaasipitoisuus oli laskenut alle 20 ng:aan/ml. 68,7 %:lla veren KIT D816 MAF laski vähintään 50 %:lla ja 60,0 %:lla potilaista pernan tilavuus oli vähentynyt vähintään 35 %:lla lähtötilanteeseen nähden.

Supporttiivisessa yhden hoitohaaran avoimessa vaiheen 1 monikeskustutkimuksessa BLU-285-2101 (EXPLORER) kokonaisvaste (ORR) muokattujen IWG-MRT-ECNM-kriteerien perusteella oli 73 % (95 %:n luottamusväli: 39,0; 94,0) 11:llä pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavalla

potilaalla, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitoa. Aloitusannoksena oli 200 mg avapritinibia kerran vuorokaudessa.

Läkkäät potilaat

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

42 % potilaista, jotka saivat AYVAKYT-valmistetta aloitusannoksella 300 mg ja 400 mg kerran vuorokaudessa NAVIGATOR-tutkimuksessa, oli vähintään 65-vuotiaita. Tehon osalta ei havaittu yleisiä eroja nuorempiin potilaisiin verrattuna. Avapritinibin käytöstä vähintään 75-vuotiaille potilaille on vain vähän tietoa (8 % (3/38 potilasta)).

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi

Niistä 47 potilaasta, jotka saivat AYVAKYT-valmistetta aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa PATHFINDER-tutkimuksessa, 64 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 21 % vähintään 75-vuotiaita. Tehon osalta ei havaittu yleisiä eroja vähintään 65-vuotiaiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset AYVAKYT-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa, joilla on relapsoiva/refraktorinen solidi kasvain, jossa on joko KIT:n tai PDGFRA:n mutaatioita (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset AYVAKYT-valmisteen käytöstä mastosytoosin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun avapritinibia annettiin kerran vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin 15 vuorokauteen mennessä.

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain (annos 300 mg kerran vuorokaudessa)

Kun avapritinibia annettiin kerta-annoksena ja toistuvana annoksena, sen systeeminen altistus oli suhteessa annokseen annosalueella 30–400 mg kerran vuorokaudessa potilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain.

Avapritinibin vakaan tilan geometrinen keskimääräinen (CV%) enimmäispitoisuus (C_{max}) annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa oli 813 ng/ml (52 %) ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC_{0-24}) 15 400 h•ng/ml (48 %). Geometrinen keskimääräinen kertymissuhde toistuvan annostuksen jälkeen oli 3,1–4,6.

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi (annos 200 mg kerran vuorokaudessa)

Avapritinibin vakaan tilan C_{max} -pitoisuus ja AUC -arvo lisääntyivät annossuhteisesti annosalueella 30 mg – 400 mg kerran vuorokaudessa pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla. Vakaan tilan geometrinen keskimääräinen (CV%) enimmäispitoisuus (C_{max}) annoksella 200 mg kerran vuorokaudessa oli 377 ng/ml (62 %) ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC_{0-24}) 6 600 h•ng/ml (54 %). Geometrinen keskimääräinen kertymissuhde toistuvan annostuksen (30–400 mg) jälkeen oli 2,6–5,8.

Imeytyminen

Kun avapritinibia annettiin suun kautta 30–400 mg:n kerta-annoksina, mediaaniaika huippupitoisuuden (T_{max}) saavuttamiseen vaihteli 2 tunnista 4 tuntiin annoksen jälkeen. Absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty. Avapritinibin arvioitu keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus on populaatiotasolla 20 % pienempi pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla kuin potilailla, joilla on GIST-kasvain.

Ruoan vaikutus

Avapritinibin C_{max} -pitoisuus nousi 59 % ja AUC_{inf} -arvo nousi 29 % terveillä tutkittavilla, joille annettiin avapritinibia rasvapitoisen aterian jälkeen (noin 909 kilokaloria, 58 grammaa hiilihydraattia, 56 grammaa rasvaa ja 43 grammaa proteiinia) verrattuna yön yli paaston jälkeiseen C_{max} -pitoisuuteen ja AUC_{inf} -arvoon.

Jakautuminen

Avapritinibi sitoutuu 98,8-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*. Sitoutuminen ei riipu pitoisuudesta. Veren ja plasman lääkepitoisuuksien suhde on 0,95. Avapritinibin populaatiotason arvioitu keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{ss}/F) on 1 232 l mediaaniarvoisella 56,8 kg:n rasvattomalla kehonpainolla.

Biotransformaatio

In vitro-tutkimukset osoittivat, että avapritinibin oksidatiivinen metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4:n, CYP3A5:n ja vähäisessä määrin CYP2C9:n kautta. CYP2C9:n suhteellinen osuus avapritinibin *in vitro*-metaboliasta oli 15,1 % ja CYP3A:n osuus 84,9 %. Glukuronidi M690:n muodostusta katalysoi pääsiallisesti UGT1A3.

Terveille tutkittaville annetun [^{14}C]avapritinibin noin 310 mg:n (~100 μCi) kerta-annoksen jälkeen oksidaatio, glukuronidaatio, oksidatiivinen deaminaatio ja *N*-dealkylaatio olivat ensisijaisia metabolisia reittejä. Muuttumaton avapritinibi (49 %) ja metaboliitit M690 (hydroksiglukuronidi; 35 %) ja M499 (oksidatiivinen deaminaatio; 14 %) olivat merkittävimmät verenkierrassa olevat radioaktiiviset komponentit. Kun avapritinibia annettiin suun kautta 300 mg kerran vuorokaudessa potilaille, M499:n konstitutiivisten enantiomeerien BLU111207 ja BLU111208 vakaan tilan AUC -arvot olivat noin 35 % ja 42 % avapritinibin AUC -arvosta. Avapritinibiin ($IC_{50} = 4$ nM) verrattuna enantiomeerit BLU111207 ($IC_{50} = 41,8$ nM) ja BLU111208 ($IC_{50} = 12,4$ nM) ovat 10,5 ja 3,1 kertaa vähemmän tehokkaita KIT D816V -mutaatiota vastaan *in vitro*.

In vitro-tutkimukset osoittivat, että avapritinibi on CYP3A:n suora estäjä ja ajasta riippuvainen CYP3A4:n estäjä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla (ks. kohta 4.5). Avapritinibi ei estänyt CYP1A2:ta, CYP2B6:ta, CYP2C8:aa, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää tai CYP2D6:ta kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla *in vitro*.

Avapritinibi indusoi CYP3A:ta kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla *in vitro* (ks. kohta 4.5). Avapritinibi ei indusoinut CYP1A2:ta tai CYP2B6:ta kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla *in vitro*.

Eliminaatio

AYVAKYT-valmisteen kerta-annosten jälkeen potilaille, joilla oli GIST kasvain, ja potilaille, joilla oli pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, avapritinibin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli 32–57 tuntia potilailla, joilla oli GIST-kasvain, ja 20–39 tuntia potilailla, joilla oli pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi.

Avapritinibin populaatiotason arvioitu keskimääräinen ilmeinen oraalinen puhdistuma (CL/F) oli 16 l/h potilailla, joilla oli GIST-kasvain. Avapritinibin populaatiotason arvioitu CL/F -puhdistuma potilailla, joilla oli pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, oli 21,1 l/h hoidon aloitushetkellä,

jonka jälkeen se pieneni aikariippuvaisesti kohti arvoa 16 l/h 15 vuorokauden jälkeen. Yksilöiden välinen vaihtelu CL/F-puhdistumassa oli 42 % vakaassa tilassa.

Kun terveille tutkittaville annettiin [¹⁴C]avapritinibia suun kautta noin 310 mg:n (~100 µCi) kertannos, 70 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen ja 18 % erittyi virtsaan. Muuttumattoman avapritinibin osuus annetusta radioaktiivisesta annoksesta, joka erittyi ulosteisiin, oli 11 %, ja virtsaan erittyneestä annoksesta 0,23 %.

Avapritinibin vaikutukset kuljettajaproteiineihin

Avapritinibi ei ole P-gp:n, BCRP:n, OAT1:n, OAT3:n, OCT1:n, OCT2:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, MATE1:n, MATE2-K:n eikä BSEP:n substraatti kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla *in vitro*.

Avapritinibi on P-gp:n, BCRP:n, MATE1:n, MATE2-K:n ja BSEP:n estäjä *in vitro* (ks. kohta 4.5). Avapritinibi ei estänyt OATP1B1:tä, OATP1B3:a, OAT1:tä, OAT3:a, OCT1:tä tai OCT2:ta kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla *in vitro*.

Mahahappoa vähentävät vaikuttavat aineet

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Sekä populaatio- että nonkompartmentaalisten farmakokineettisten analyysien perusteella GIST-potilailla ja pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla, jotka käyttävät mahahappoa vähentäviä lääkkeitä, mahahappoa vähentävien aineiden vaikutus avapritinibin biologiseen hyötyosuuteen ei ole kliinisesti merkittävä.

Erityiset potilasryhmät

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, että iällä (18–90 vuotta), kehonpainolla (40–156 kg), sukupuolella ja albumiinipitoisuudella ei ole vaikutusta avapritinibialtistukseen. Protonipumpun estäjien (PPI) samanaikainen käyttö tunnistettiin biologisen hyötyosuuden (F), ja rasvaton kehonpaino näennäisen jakautumistilavuuden keskustilassa (Vc/F) suhteen merkitseviksi kovariaateiksi, joilla oli vaikutusta avapritinibialtistukseen. Rasvattomalla kehonpainolla (30–80 kg) osoittautui olevan pieni vaikutus C_{max}-arvoon vakaassa tilassa (+/-5 %), kun taas protonipumpun estäjien samanaikainen käyttö johti AUC- ja C_{max}-arvojen pienenemiseen ~17 %:lla. Nämä vähäiset vaikutukset altistukseen eivät ole kliinisesti merkittäviä, kun otetaan huomioon farmakokineettinen vaihtelu (> 40 % CV), eikä niiden odoteta vaikuttavan tehoon tai turvallisuuteen. Rodulla ei havaittu olevan merkitsevää vaikutusta avapritinibin farmakokinetiikkaan. Mustien (N=26) ja aasialaisten (N=25) tutkittavien vähäinen lukumäärä asettaa kuitenkin rajoituksia päätelmille, joita voidaan tehdä rodun perusteella.

Maksan vajaatoiminta

Koska maksan kautta tapahtuva eliminaatio on avapritinibin pääasiallinen erittymisreitti, maksan vajaatoiminta saattaa suurentaa avapritinibin pitoisuutta plasmassa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella avapritinibialtistus oli samankaltainen 72 lievää maksan vajaatoimintaa sairastavalla (kokonaisbilirubiini viitealueen ylärajan [ULN] alapuolella ja ASAT-arvo yli viitealueen ylärajan tai kokonaisbilirubiini yli 1–1,5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ASAT-arvo), 13:lla kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavalla (kokonaisbilirubiini yli 1,5–3,0-kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ASAT-arvo) ja 402 tutkittavalla, joilla oli normaali maksan toiminta (kokonaisbilirubiini ja ASAT-arvo viitealueen ylärajan alapuolella). Avapritinibin farmakokinetiikkaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kokonaisbilirubiini yli 3,0 kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ASAT-arvo) ei ole tutkittu.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella avapritinibialtistus oli samankaltainen 136 potilaalla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min), 52:lla kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla

(kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min) ja 298 potilaalla, joilla oli normaali munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma \geq 90 ml/min). Tämä viittaa siihen, että annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Avapritinibin farmakokinetiikka vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairautta (kreatiniinipuhdistuma $<$ 15 ml/min) sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annoksen toksikologiatutkimukset

Avapritinibia arvioitiin toistuvan annoksen toksikologiatutkimuksissa enintään 6 kuukauden ajan rotilla ja 9 kuukauden ajan koirilla. Aivoverenvuodot ja hypospermatogeneesi koirilla sekä munasarjojen verenvuodot rotilla eivät korjaantuneet 2 kuukauden toipumisjaksolla.

Koirilla tehdyissä toistuvan annoksen tutkimuksissa havaittiin verenvuotoa ja plexus choroideuksen turvotusta altistuksella, joka oli \geq 0,4-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen kliinisellä annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa. Rotilla ilmeni kouristuskohtauksia, jotka saattoivat aiheuttaa Nav 1.2:n estymisestä systeemisellä altistuksella, joka oli \geq 8 kertaa korkeampi kuin potilaiden altistus kliinisellä annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa. Tätä vaikutusta ei havaittu koirilla.

Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Avapritinibi ei ollut mutageeninen bakteerien *in vitro*-käänteismutaatiomäärityksessä (Ames-testi). Se oli positiivinen *in vitro* kromosomipoikkeavuustestissä viljellyissä ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteissä, mutta negatiivinen rotilla sekä luuytimen mikrotumatestissä että kromosomaalisen maksavaurion Comet-määrityksessä, ja siten yleisesti ottaen ei-genotoksinen. Avapritinibista ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Rotilla tehtiin urosten ja naaraiden yhdistetty hedelmällisyyttä ja varhaisvaiheen alkion kehitystä kartoittanut tutkimus suun kautta annettavilla avapritinibiannoksilla 3, 10 ja 30 mg/kg/vrk (urosrutat) ja 3, 10 ja 20 mg/kg/vrk (naarasrotat). Urosrotat saivat annostuksen, mikä alkoi 4 viikkoa ennen parittelua ja jatkui parittelun aikana. Naarasrotat saivat annostuksen, mikä alkoi 2 viikkoa ennen parittelua ja jatkui tiineyspäivään 7 asti. Vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen ei havaittu. Annoksen 30 mg/kg/vrk anto rotille sai aikaan AUC-arvon, joka on suunnilleen 9-kertaa suurempi kuin ihmisen altistus 300 mg:n annoksella.

Avapritinibi jakautui siemennesteisiin enintään 0,5-kertaisella pitoisuudella siihen pitoisuuteen nähden, jota havaitaan ihmisen plasmassa 200 mg:n annoksella. Naaraspuolisilla rotilla ennen kiinnittymistä tapahtuneiden alkiokuolemien määrä lisääntyi annoksella 20 mg/kg/vrk (12,6-kertainen ihmisen altistukseen nähden 200 mg:n annoksella) ja varhaisvaiheen resorptioiden määrä lisääntyi vähintään 10 mg/kg:n annoksilla (6,3-kertaisia ihmisen altistukseen nähden 200 mg:n annoksella). Elinkelpoisten alkioiden kokonaismäärä vähentyi vähintään 10 mg/kg:n annoksilla. Keltarauhasten kystistä degeneraatiota ja emättimen epiteelisolujen erilaistumista limaa erittäviksi soluiksi (musifikaatio) havaittiin myös naaraspuolisilla rotilla, joille annettiin avapritinibia enintään 6 kuukauden ajan annoksilla, jotka olivat vähintään 3 mg/kg/vrk (noin 3,0-kertaisia ihmisen altistukseen nähden AUC-arvon perusteella 200 mg:n annoksella).

Avapritinibilla oli alkiotoksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia (sikiön painon ja elinkelpoisuuden väheneminen sekä sisäelinten ja luuston epämuodostumien lisääntyminen) rotilla tehdyssä alkion ja sikiön kehitykseen liittyvässä toksisuustutkimuksessa.

Toistuvan annoksen toksikologiatutkimuksissa havaittiin sperman tuotannon ja kivesten painon vähenemistä urospuolisilla rotilla ja hypospermatogeneesiä koirilla, joille annettiin avapritinibia altistustasoilla, jotka olivat 1–5-kertaisia (rotat) ja 1-kertaisia (koirat) 200 mg:n ihmisen annokseen nähden.

Valotoksisuustutkimukset

Hiiren 3T3-fibroblastien *in vitro*-valotoksisuustutkimus ja pigmentoiduilla rotilla tehty valotoksisuustutkimus osoittivat, että avapritinibilla on vähäinen valotoksisuuden mahdollisuus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kopovidoni
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Talkki
Makrogoli 3350
Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste (vain 100 mg:n 200 mg:n ja 300 mg:n kalvopäällysteiset tabletit)

Sellakkalasite 45 % (20-prosenttisesti esteröity) etanolissa
Briljanttisininen FCF (E133)
Titaanidioksidi (E171)
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

AYVAKYT 25 mg ja 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
3 vuotta

AYVAKYT 100 mg, 200 mg ja 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tiheästä polyeteenistä (HDPE) valmistettu pullo, jossa on lapsiturvallinen korkki (polypropeeni), foliollinen induktiotiiviste (selluloosataustainen lämpöinduktiofolio) ja kuivausaine säiliössä.

Yksi pahvipakkaus sisältää yhden pullon, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

AYVAKYT 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/20/1473/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. syyskuuta 2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.7.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan vahvistaa tarkemmin avapritinibin turvallisuus ja teho sellaisten aikuispotilaiden hoidossa, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen PDGFRA D842V -mutaation sisältävä GIST-kasvain, myyntiluvan haltijan on toimitettava havainnoivan turvallisuutta ja tehoa koskevan tutkimuksen tulokset potilailla, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen PDGFRA D842V -mutantti GIST-kasvain.	Joulukuu 2027

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 25 MG TABLETTI, KALVOPÄÄLLYSTEINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

AYVAKYT 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PULLON ETIKETTI – 25 MG TABLETTI, KALVOPÄÄLLYSTEINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 50 MG TABLETTI, KALVOPÄÄLLYSTEINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

AYVAKYT 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PULLON ETIKETTI – 50 MG TABLETTI, KALVOPÄÄLLYSTEINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 100 MG TABLETTI, KALVOPÄÄLLYSTEINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

AYVAKYT 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PULLON ETIKETTI – 100 MG TABLETTI, KALVOPÄÄLLYSTEINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 200 MG TABLETTI, KALVOPÄÄLLYSTEINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Lot

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

AYVAKYT 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PULLON ETIKETTI – 200 MG TABLETTI, KALVOPÄÄLLYSTEINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 300 MG TABLETTI, KALVOPÄÄLLYSTEINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

AYVAKYT 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PULLON ETIKETTI – 300 MG TABLETTI, KALVOPÄÄLLYSTEINEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

AYVAKYT 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen avapritinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta
3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään

Mitä AYVAKYT on

AYVAKYT on lääke, jonka vaikuttava aine on avapritinibi.

Mihin AYVAKYT-valmistetta käytetään

AYVAKYT-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien sairauksien hoitoon: aggressiivinen systeeminen mastosytoosi (ASM), systeeminen mastosytoosi johon liittyy hematologinen neoplasma (SM-AHN), tai syöttösoluleukemia (MCL), vähintään yhden systeemisen hoidon jälkeen. Nämä ovat sairauksia, joissa elimistö tuottaa liian paljon syöttösoluja, erästä valkosolutyypistä. Oireita aiheutuu, kun liian paljon syöttösoluja pääsee elimistön eri elimiin, kuten maksaan, luuytimeen tai pernaan. Nämä syöttösolut vapauttavat myös aineita kuten histamiinia, jotka aiheuttavat erilaisia yleisoireita, joita voit kokea sekä vahingoittavat tiettyjä kohde-elimia.

Aggressiivisesta systeemisestä mastosytoosista, systeemisestä mastosytoosista johon liittyy hematologinen neoplasma ja syöttösoluleukemiasta käytetään yhteistä nimitystä ”pitkälle edennyttä systeeminen mastosytoosi” (AdvSM).

Miten AYVAKYT toimii

AYVAKYT estää kinaaseiksi kutsutun proteiiniiryhmän aktiivisuutta elimistössä. Pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden syöttösoluissa on yleensä muutoksia (mutaatioita) geneissään, jotka ovat mukana muodostamassa erityisiä kinaaseja. Kinaasit liittyvät näiden solujen kasvuun ja leviämiseen.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten AYVAKYT toimii tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

Älä ota AYVAKYT-valmistetta

- jos olet allerginen avapritinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

- **jos sinulla on ollut verisuonen aneurysma** (verisuonen seinämän pullistuma ja heikkeneminen) tai **aivoverenvuoto** viimeisen vuoden aikana
- **jos sinulla on vähäinen verihiutaleiden määrä.**

Ole erityisen varovainen tämän lääkkeen kanssa:

- Sinulle voi kehittyä oireita, kuten **voimakasta päänsärkyä, näköhäiriöitä, voimakasta uneliaisuutta tai voimakasta heikkoutta toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)**. Jos näitä oireita ilmenee, ota välittömästi yhteys lääkäriin ja keskeytä hoito väliaikaisesti. Jos sinulla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, lääkäri arvioi verihiutaleidesi määrän ennen kuin aloitat hoidon ja seuraa niitä tarpeen mukaisesti avapritinibihoidon aikana.
- Hoito tällä lääkkeellä voi johtaa **suurempaan verenvuodon riskiin**. Avapritinibi voi aiheuttaa verenvuotoa ruoansulatuselimistössä, kuten mahassa, peräsuolella tai suolistossa. Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut tai on parhaillaan verenvuoto-ongelmia ja jos käytät varfariinia, fenprokumonia tai muuta verta ohentavaa lääkettä verihyytymien estämiseksi. Ennen kuin aloitat avapritinibin käytön, lääkäri saattaa tehdä verikokeita. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos saat seuraavia oireita: verta ulosteessa tai mustia ulosteita, vatsakipua, veren yskimistä/öksentelua.
- Sinulle voi myös kehittyä **muistin menetystä, muistin muutoksia tai sekavuutta (merkkejä aivojen toimintakykyyn kohdistuvasta vaikutuksesta)**. Avapritinibi voi joskus muuttaa ajattelua ja tietojen muistamista. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee näitä oireita tai jos joku perheenjäsen, hoitaja tai tuntemasi henkilö huomaa, että unohtelet asioita tai olet sekava.
- Kerro lääkärille tämän lääkkeen käytön aikana heti, **jos painosi nousee hyvin nopeasti, sinulla on kasvojen tai raajojen turvotusta, sinulla on hengitysvaikeuksia tai hengenahdistusta**. Tämä lääke voi aiheuttaa nesteen kertymistä kehoon (voimakasta nesteen kertymistä).
- Avapritinibi voi aiheuttaa **sydämen rytmin poikkeavuuksia**. Lääkäri saattaa tehdä kokeita näiden ongelmien arvioimiseksi avapritinibihoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulle tulee huimausta, pyörrytystä tai epänormaaleja sydämenlyönnejä tämän lääkkeen käytön aikana.
- Sinulle voi tulla **voimakkaita vatsa- ja suolistovaivoja (ripulia, pahoinvointia ja oksentelua)**. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee näitä oireita.
- Voit tulla **herkemmäksi auringonvalolle** tämän lääkkeen käytön aikana. On tärkeää peittää auringolle altistuvat ihoalueet ja käyttää aurinkovoidetta, jolla on korkea aurinkosuojakerroin.

Kun käytät avapritinibia, lääkäri pyytää sinua käymään säännöllisesti verikokeissa. Sinut myös punnitaan säännöllisesti.

Katso lisätietoja kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

AYVAKYT-valmistetta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja AYVAKYT

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. AYVAKYT voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan, ja tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

Seuraavat lääkkeet voivat voimistaa avapritinibin vaikutuksia ja lisätä sen haittavaikutuksia:

- bosepreviiri – käytetään C-hepatiitin hoitoon
- kobisistaatti, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri – käytetään HIV-infektioiden/AIDS:n hoitoon
- klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli – käytetään vakavien sieni-infektioiden hoitoon
- konivaptaani – käytetään matalan veren natriumpitoisuuden (hyponatremia) hoitoon.

Seuraavat lääkkeet voivat vähentää avapritinibin vaikutuksia:

- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin ja joidenkin muiden bakteeri-infektioiden hoitoon
- karbamatsapiini, fenytoiini, fosfenytoiini, primidoni, fenobarbitaali – käytetään epilepsian hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – masennuksen hoidossa käytetty rohdosvalmiste
- bosentaani – käytetään korkean verenpaineen hoitoon
- efavirensi ja etraviriini – käytetään HIV-infektioiden/AIDS:n hoitoon
- modafiniili – käytetään unihäiriöiden hoitoon
- dabrafenibi – käytetään tiettyjen syöpien hoitoon
- nafsilliini – käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden hoitoon
- deksametasoni – käytetään vähentämään tulehdusta.

Tämä lääke voi vaikuttaa seuraavien lääkkeiden tehoon tai lisätä niiden haittavaikutuksia:

- alfentaniili – käytetään kivun hoitoon leikkauksien ja lääketieteellisten toimenpiteiden aikana
- atatsanaviiri – käytetään HIV-infektion/AIDS:n hoitoon
- midatsolaami – käytetään anestesiaan, sedaatioon tai ahdistuneisuuden vähenemiseen
- simvastatiini – käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- sirolimuusi, takrolimuusi – käytetään elinsiirron hylkimisreaktion estämiseen.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

AYVAKYT ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua tai syö greippiä AYVAKYT-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Vältä raskaaksi tulemista tämän lääkkeen käytön aikana, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi. Lääkäri keskustele kanssasi AYVAKYT-valmisteen raskauden aikaisen käytön mahdollisista riskeistä.

Lääkäri saattaa tarkistaa, oletko raskaana, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi sekä miesten, joilla on kumppanina nainen, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa tehokkaista sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Ei tiedetä, erittyykö AYVAKYT rintamaitoon. Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana äläkä vähintään 2 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa parhaasta tavasta ruokkia vauvaa tänä aikana.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

AYVAKYT voi aiheuttaa oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyysi (ks. kohta 4). Näin ollen AYVAKYT voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ole erityisen varovainen ajaessasi autoa tai koneita käyttäessäsi, jos havaitset näitä haittavaikutuksia.

AYVAKYT sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Mitä AYVAKYT-valmisteen vahvuutta käytetään

Suosittelu AYVAKYT-valmisteen annos riippuu sairaudestasi - katso jäljempänä olevat tiedot. AYVAKYT on saatavilla eri vahvuisina tabletteina. Vahvuudet ovat 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Lääkäri neuvoo sinulle ottamasi vahvuuden ja tablettien lukumäärän.

Pitkälle edenneen systeemisen mastosytoosin hoito

Suosittelu annos on 200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Jos sinulle tulee haittavaikutuksia, lääkäri saattaa muuttaa annostasi, lopettaa hoidon tilapäisesti tai pysyvästi. Älä muuta annostasi tai lopeta AYVAKYT-valmisteen ottamista, ellei lääkäri niin määrää.

Niele AYVAKYT-tabletti (tabletit) kokonaisena/kokonaisina vesilasillisen kanssa tyhjään mahaan. Älä syö vähintään 2 tuntiin ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista ja vähintään 1 tuntiin sen ottamisen jälkeen.

Jos oksennat AYVAKYT-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos aikataulun mukaiseen aikaan.

Jos otat enemmän AYVAKYT-valmistettä kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, keskustele heti lääkärin kanssa. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa AYVAKYT-valmistettä

Jos unohdat ottaa AYVAKYT-annoksen, ota se heti kun muistat, ellei seuraava aikataulun mukainen annos ole tulossa 8 tunnin sisällä. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

Älä ota kahta annosta 8 tunnin sisällä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia. Kerro heti lääkärille, jos sinulle tulee jokin seuraavista (ks. myös kohta 2):

- voimakas päänsärky, näköhäiriöt, voimakas uneliaisuus tai voimakas heikkous toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (merkkejä aivojen toimintakykyyn kohdistuvasta vaikutuksesta).

Muita haittavaikutuksia voivat olla

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- makuaistin muutos
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (aivojen toimintakykyyn kohdistuvat vaikutukset)
- ripuli
- pahoinvointi, yökkäily ja oksentelu
- hiusten värin muutos
- turvotus (esim. jalat, nilkka, kasvot, silmät, nivelet)
- väsymys
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy vähäinen verihiutaleiden määrä, johon liittyy usein mustelmien tai verenvuodon tuleamista helposti
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy veren punasolujen vähentymistä (anemia) ja valkosolujen vähentymistä.

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- päänsärky
- heitehuimaus
- heikentynyt tuntoaisti, tunnottomuus, pistely tai lisääntynyt kipuherkkyys käsivarsien ja jalkojen alueella
- aivoverenvuoto
- lisääntynyt kyyneltuotanto
- nenäverenvuoto
- hengenahdistus
- närästys
- nesteen kertyminen vatsaonteloon
- silmien, huulten, suun ja ihon kuivuminen
- ummetus, ilmavaivat
- vatsakipu
- maha-suolikanavan verenvuoto
- ihottuma
- hiusten lähtö
- kipu
- painon nousu
- sydämen sähköisen aktiivisuuden muutokset
- mustelmat
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy maksan kuormittumisen lisääntymistä ja korkea bilirubiinin, maksan tuottaman aineen, pitoisuus.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- nesteen kertyminen sydämen ympärille
- punainen tai kutiseva iho
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy munuaisten toiminnan heikentymistä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pullo on vahingoittunut tai siinä on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AYVAKYT sisältää

- Vaikuttava aine on avapritinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg avapritinibia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin sisältää seuraavia: mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2 "AYVAKYT sisältää natriumia").
 - Tabletin päällyste sisältää seuraavia: talkki, makrogoli 3350, poly(vinyylialkoholi) ja titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

AYVAKYT 25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tabletteja, joiden läpimitta on 5 mm, ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "BLU" ja toiselle puolelle merkintä "25".

AYVAKYT toimitetaan pullossa, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pahvipakkaus sisältää yhden pullon.

Pidä kuivausainesäiliö pullossa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

AYVAKYT 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen avapritinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta
3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään

Mitä AYVAKYT on

AYVAKYT on lääke, jonka vaikuttava aine on avapritinibi.

Mihin AYVAKYT-valmistetta käytetään

AYVAKYT-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien sairauksien hoitoon: aggressiivinen systeeminen mastosytoosi (ASM), systeeminen mastosytoosi johon liittyy hematologinen neoplasma (SM-AHN), tai syöttösoluleukemia (MCL), vähintään yhden systeemisen hoidon jälkeen. Nämä ovat sairauksia, joissa elimistö tuottaa liian paljon syöttösoluja, erästä valkosolutyypistä. Oireita aiheutuu, kun liian paljon syöttösoluja pääsee elimistön eri elimiin, kuten maksaan, luuytimeen tai pernaan. Nämä syöttösolut vapauttavat myös aineita kuten histamiinia, jotka aiheuttavat erilaisia yleisoireita, joita voit kokea sekä vahingoittavat tiettyjä kohde-elimia.

Aggressiivisesta systeemisestä mastosytoosista, systeemisestä mastosytoosista johon liittyy hematologinen neoplasma ja syöttösoluleukemiasta käytetään yhteistä nimitystä ”pitkälle edennyttä systeeminen mastosytoosi” (AdvSM).

Miten AYVAKYT toimii

AYVAKYT estää kinaaseiksi kutsutun proteiiniiryhmän aktiivisuutta elimistössä. Pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden syöttösoluissa on yleensä muutoksia (mutaatioita) geneissään, jotka ovat mukana muodostamassa erityisiä kinaaseja. Kinaasit liittyvät näiden solujen kasvuun ja leviämiseen.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten AYVAKYT toimii tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

Älä ota AYVAKYT-valmistetta

- jos olet allerginen avapritinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

- **jos sinulla on ollut verisuonen aneurysma** (verisuonen seinämän pullistuma ja heikkeneminen) tai **aivoverenvuoto** viimeisen vuoden aikana
- **jos sinulla on vähäinen verihiutaleiden määrä.**

Ole erityisen varovainen tämän lääkkeen kanssa:

- Sinulle voi kehittyä oireita, kuten **voimakasta päänsärkyä, näköhäiriöitä, voimakasta uneliaisuutta tai voimakasta heikkoutta toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)**. Jos näitä oireita ilmenee, ota välittömästi yhteys lääkäriin ja keskeytä hoito väliaikaisesti. Jos sinulla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, lääkäri arvioi verihiutaleidesi määrän ennen kuin aloitat hoidon ja seuraa niitä tarpeen mukaisesti avapritinibihoidon aikana.
- Hoito tällä lääkkeellä voi johtaa **suurempaan verenvuodon riskiin**. Avapritinibi voi aiheuttaa verenvuotoa ruoansulatuselimistössä, kuten mahassa, peräsuolella tai suolistossa. Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut tai on parhaillaan verenvuoto-ongelmia ja jos käytät varfariinia, fenprokumonia tai muuta verta ohentavaa lääkettä verihyytymien estämiseksi. Ennen kuin aloitat avapritinibin käytön, lääkäri saattaa tehdä verikokeita. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos saat seuraavia oireita: verta ulosteessa tai mustia ulosteita, vatsakipua, veren yskimistä/öksentelua.
- Sinulle voi myös kehittyä **muistin menetystä, muistin muutoksia tai sekavuutta (merkkejä aivojen toimintakykyyn kohdistuvasta vaikutuksesta)**. Avapritinibi voi joskus muuttaa ajattelua ja tietojen muistamista. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee näitä oireita tai jos joku perheenjäsen, hoitaja tai tuntemasi henkilö huomaa, että unohtelet asioita tai olet sekava.
- Kerro lääkärille tämän lääkkeen käytön aikana heti, **jos painosi nousee hyvin nopeasti, sinulla on kasvojen tai raajojen turvotusta, sinulla on hengitysvaikeuksia tai hengenahdistusta**. Tämä lääke voi aiheuttaa nesteen kertymistä kehoon (voimakasta nesteen kertymistä).
- Avapritinibi voi aiheuttaa **sydämen rytmin poikkeavuuksia**. Lääkäri saattaa tehdä kokeita näiden ongelmien arvioimiseksi avapritinibihoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulle tulee huimausta, pyörrytystä tai epänormaaleja sydämenlyöntejä tämän lääkkeen käytön aikana.
- Sinulle voi tulla **voimakkaita vatsa- ja suolistovaivoja (ripulia, pahoinvointia ja oksentelua)**. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee näitä oireita.
- Voit tulla **herkemmäksi aurionvalolle** tämän lääkkeen käytön aikana. On tärkeää peittää aurionvalolle altistuvat ihoalueet ja käyttää aurinkovoidetta, jolla on korkea aurinkosuojakerroin.

Kun käytät avapritinibia, lääkäri pyytää sinua käymään säännöllisesti verikokeissa. Sinut myös punnitaan säännöllisesti.

Katso lisätietoja kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

AYVAKYT-valmistetta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja AYVAKYT

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. AYVAKYT voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan, ja tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

Seuraavat lääkkeet voivat voimistaa avapritinibin vaikutuksia ja lisätä sen haittavaikutuksia:

- bosepreviiri – käytetään C-hepatiitin hoitoon
- kobisistaatti, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri – käytetään HIV-infektioiden/AIDS:n hoitoon
- klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli – käytetään vakavien sieni-infektioiden hoitoon
- konivaptaani – käytetään matalan veren natriumpitoisuuden (hyponatremia) hoitoon.

Seuraavat lääkkeet voivat vähentää avapritinibin vaikutuksia:

- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin ja joidenkin muiden bakteeri-infektioiden hoitoon
- karbamatsapiini, fenytoiini, fosfenytoiini, primidoni, fenobarbitaali – käytetään epilepsian hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – masennuksen hoidossa käytetty rohdosvalmiste
- bosentaani – käytetään korkean verenpaineen hoitoon
- efavirensi ja etraviriini – käytetään HIV-infektioiden/AIDS:n hoitoon
- modafiniili – käytetään unihäiriöiden hoitoon
- dabrafeniibi – käytetään tiettyjen syöpien hoitoon
- nafsilliini – käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden hoitoon
- deksametasoni – käytetään vähentämään tulehdusta.

Tämä lääke voi vaikuttaa seuraavien lääkkeiden tehoon tai lisätä niiden haittavaikutuksia:

- alfentaniili – käytetään kivun hoitoon leikkauksien ja lääketieteellisten toimenpiteiden aikana
- atatsanaviiri – käytetään HIV-infektion/AIDS:n hoitoon
- midatsolaami – käytetään anestesiaan, sedaatioon tai ahdistuneisuuden vähenemiseen
- simvastatiini – käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- sirolimuusi, takrolimuusi – käytetään elinsiirron hylkimisreaktion estämiseen.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

AYVAKYT ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua tai syö greippiä AYVAKYT-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Vältä raskaaksi tulemistä tämän lääkkeen käytön aikana, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi. Lääkäri keskustele kanssasi AYVAKYT-valmisteen raskauden aikaisen käytön mahdollisista riskeistä.

Lääkäri saattaa tarkistaa, oletko raskaana, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi sekä miesten, joilla on kumppanina nainen, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa tehokkaista sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Ei tiedetä, erittyykö AYVAKYT rintamaitoon. Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana äläkä vähintään 2 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa parhaasta tavasta ruokkia vauvaa tänä aikana.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

AYVAKYT voi aiheuttaa oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyysi (ks. kohta 4). Näin ollen AYVAKYT voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ole erityisen varovainen ajaessasi autoa tai koneita käyttäessäsi, jos havaitset näitä haittavaikutuksia.

AYVAKYT sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Mitä AYVAKYT-valmisteen vahvuutta käytetään

Suosittelu AYVAKYT-valmisteen annos riippuu sairaudestasi - katso jäljempänä olevat tiedot. AYVAKYT on saatavilla eri vahvuisina tabletteina. Vahvuudet ovat 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Lääkäri neuvoo sinulle ottamasi vahvuuden ja tablettien lukumäärän.

Pitkälle edenneen systeemisen mastosytoosin hoito

Suosittelu annos on 200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Jos sinulle tulee haittavaikutuksia, lääkäri saattaa muuttaa annostasi, lopettaa hoidon tilapäisesti tai pysyvästi. Älä muuta annostasi tai lopeta AYVAKYT-valmisteen ottamista, ellei lääkäri niin määrää.

Niele AYVAKYT-tabletti (tabletit) kokonaisena/kokonaisina vesilasillisen kanssa tyhjään mahaan. Älä syö vähintään 2 tuntiin ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista ja vähintään 1 tuntiin sen ottamisen jälkeen.

Jos oksennat AYVAKYT-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos aikataulun mukaiseen aikaan.

Jos otat enemmän AYVAKYT-valmistettä kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, keskustele heti lääkärin kanssa. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa AYVAKYT-valmistettä

Jos unohdat ottaa AYVAKYT-annoksen, ota se heti kun muistat, ellei seuraava aikataulun mukainen annos ole tulossa 8 tunnin sisällä. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

Älä ota kahta annosta 8 tunnin sisällä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia. Kerro heti lääkärille, jos sinulle tulee jokin seuraavista (ks. myös kohta 2):

- voimakas päänsärky, näköhäiriöt, voimakas uneliaisuus tai voimakas heikkous toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (merkkejä aivojen toimintakykyyn kohdistuvasta vaikutuksesta).

Muita haittavaikutuksia voivat olla

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- makuaistin muutos
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (aivojen toimintakykyyn kohdistuvat vaikutukset)
- ripuli
- pahoinvointi, yökkäily ja oksentelu
- hiusten värin muutos
- turvotus (esim. jalat, nilkka, kasvot, silmät, nivelet)
- väsymys
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy vähäinen verihiutaleiden määrä, johon liittyy usein mustelmien tai verenvuodon tuleamista helposti
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy veren punasolujen vähentymistä (anemia) ja valkosolujen vähentymistä.

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- päänsärky
- heitehuimaus
- heikentynyt tuntoaisti, tunnottomuus, pistely tai lisääntynyt kipuherkkyys käsivarsien ja jalkojen alueella
- aivoverenvuoto
- lisääntynyt kyyneltuotanto
- nenäverenvuoto
- hengenahdistus
- närästys
- nesteen kertyminen vatsaonteloon
- silmien, huulten, suun ja ihon kuivuminen
- ummetus, ilmavaivat
- vatsakipu
- maha-suolikanavan verenvuoto
- ihottuma
- hiusten lähtö
- kipu
- painon nousu
- sydämen sähköisen aktiivisuuden muutokset
- mustelmat
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy maksan kuormittumisen lisääntymistä ja korkea bilirubiinin, maksan tuottaman aineen, pitoisuus.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- nesteen kertyminen sydämen ympärille
- punainen tai kutiseva iho
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy munuaisten toiminnan heikentymistä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pullo on vahingoittunut tai siinä on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AYVAKYT sisältää

- Vaikuttava aine on avapritinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg avapritinibia.
- Muut aineet ovat :
 - Tabletin ydin sisältää seuraavia: mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2 "AYVAKYT sisältää natriumia").
 - Tabletin päällyste sisältää seuraavia: talkki, makrogoli 3350, poly(vinyylialkoholi) ja titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

AYVAKYT 50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tabletteja, joiden läpimitta on 6 mm, ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "BLU" ja toiselle puolelle merkintä "50".

AYVAKYT toimitetaan pullossa, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pahvipakkaus sisältää yhden pullon.

Pidä kuivausainesäiliö pullossa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

AYVAKYT 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen avapritinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta
3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään

Mitä AYVAKYT on

AYVAKYT on lääke, jonka vaikuttava aine on avapritinibi.

Mihin AYVAKYT-valmistetta käytetään

AYVAKYT-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien sairauksien hoitoon:

- gastrointestinaalinen stroomakasvain (GIST, ruoansulatuskanavan syöpä), jota ei voida hoitaa leikkauksella (leikkaushoitoon soveltumaton) tai joka on levinnyt muualle elimistöön (etäpesäkkeinen), ja jossa on erityinen mutaatio (D842V) geenissä, joka liittyy verihiihtaleperäinen kasvutekijä alfa (PDGFRA) -nimisen kinaasin valmistamiseen.
- aggressiivinen systeeminen mastosytoosi (ASM), systeeminen mastosytoosi johon liittyy hematologinen neoplasma (SM-AHN), tai syöttösoluleukemia (MCL), vähintään yhden systeemisen hoidon jälkeen. Nämä ovat sairauksia, joissa elimistö tuottaa liian paljon syöttösoluja, erästä valkosolutyypistä. Oireita aiheutuu, kun liian paljon syöttösoluja pääsee elimistön eri elimiin, kuten maksaan, luuytimeen tai pernaan. Nämä syöttösolut vapauttavat myös aineita kuten histamiinia, jotka aiheuttavat erilaisia yleisoireita, joita voit kokea sekä vahingoittavat tiettyjä kohde-elimiä.
Aggressiivisesta systeemisestä mastosytoosista, systeemisestä mastosytoosista johon liittyy hematologinen neoplasma ja syöttösoluleukemiasta käytetään yhteistä nimitystä ”pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi” (AdvSM).

Miten AYVAKYT toimii

AYVAKYT estää kinaaseiksi kutsutun proteiiniiryhmän aktiivisuutta elimistössä. Pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden syöttösoluissa tai ruoansulatuskanavan syövän muodostavissa soluissa on yleensä muutoksia (mutaatioita) geneeissä, jotka ovat mukana muodostamassa erityisiä kinaaseja. Kinaasit liittyvät näiden solujen kasvuun ja leviämiseen.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten AYVAKYT toimii tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

Älä ota AYVAKYT-valmistetta

- jos olet allerginen avapritinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

- **jos sinulla on ollut verisuonen aneurysma** (verisuonen seinämän pullistuma ja heikkeneminen) tai **aivoverenvuoto** viimeisen vuoden aikana
- **jos sinulla on vähäinen verihiihtaleiden määrä.**

Ole erityisen varovainen tämän lääkkeen kanssa:

- Sinulle voi kehittyä oireita, kuten **voimakasta päänsärkyä, näköhäiriöitä, voimakasta uneliaisuutta tai voimakasta heikkoutta toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)**. Jos näitä oireita ilmenee, ota välittömästi yhteys lääkäriin ja keskeytä hoito väliaikaisesti. Jos sinulla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, lääkäri arvioi verihiihtaleidesi määrän ennen kuin aloitat hoidon ja seuraa niitä tarpeen mukaisesti avapritinibihoidon aikana.
- Hoito tällä lääkkeellä voi johtaa **suurempaan verenvuodon riskiin**. Avapritinibi voi aiheuttaa verenvuotoa ruoansulatuselimistössä, kuten mahassa, peräsuolella tai suolistossa. GIST-potilailla avapritinibi voi myös aiheuttaa verenvuotoa maksassa, sekä kasvaimen verenvuotoa. Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut tai on parhaillaan verenvuoto-ongelmia ja jos käytät varfariinia, fenpropukumonia tai muuta verta ohentavaa lääkettä verihyytymien estämiseksi. Ennen kuin aloitat avapritinibin käytön, lääkäri saattaa tehdä verikokeita. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos saat seuraavia oireita: verta ulosteessa tai mustia ulosteita, vatsakipua, veren yskimistä/oksentelua.
- Sinulle voi myös kehittyä **muistin menetystä, muistin muutoksia tai sekavuutta (merkkejä aivojen toimintakykyyn kohdistuvasta vaikutuksesta)**. Avapritinibi voi joskus muuttaa ajattelua ja tietojen muistamista. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee näitä oireita tai jos joku perheenjäsen, hoitaja tai tuntemasi henkilö huomaa, että unohtelet asioita tai olet sekava.
- Kerro lääkärille tämän lääkkeen käytön aikana heti, **jos painosi nousee hyvin nopeasti, sinulla on kasvojen tai raajojen turvotusta, sinulla on hengitysvaikeuksia tai hengenahdistusta**. Tämä lääke voi aiheuttaa nesteen kertymistä kehoon (voimakasta nesteen kertymistä).
- Avapritinibi voi aiheuttaa **sydämen rytmin poikkeavuuksia**. Lääkäri saattaa tehdä kokeita näiden ongelmien arvioimiseksi avapritinibihoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulle tulee huimausta, pyörrytystä tai epänormaaleja sydämenlyöntejä tämän lääkkeen käytön aikana.
- Sinulle voi tulla **voimakkaita vatsa- ja suolistovaivoja (ripulia, pahoinvointia ja oksentelua)**. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee näitä oireita.
- Voit tulla **herkemmäksi auringonvalolle** tämän lääkkeen käytön aikana. On tärkeää peittää auringolle altistuvat ihoalueet ja käyttää aurinkovoidetta, jolla on korkea aurinkosuojakerroin.

Kun käytät avapritinibia, lääkäri pyytää sinua käymään säännöllisesti verikokeissa. Sinut myös punnitaan säännöllisesti.

Katso lisätietoja kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

AYVAKYT-valmistetta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja AYVAKYT

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. AYVAKYT voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan, ja tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

Seuraavat lääkkeet voivat voimistaa avapritinibin vaikutuksia ja lisätä sen haittavaikutuksia:

- bosepreviiri – käytetään C-hepatiitin hoitoon
- kobisistaatti, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri – käytetään HIV-infektioiden/AIDS:n hoitoon
- klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli – käytetään vakavien sieni-infektioiden hoitoon
- konivaptaani – käytetään matalan veren natriumpitoisuuden (hyponatremia) hoitoon.

Seuraavat lääkkeet voivat vähentää avapritinibin vaikutuksia:

- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin ja joidenkin muiden bakteeri-infektioiden hoitoon
- karbamatsepiini, fenytoiini, fosfenytoiini, primidoni, fenobarbitaali – käytetään epilepsian hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – masennuksen hoidossa käytetty rohdosvalmiste
- bosentaani – käytetään korkean verenpaineen hoitoon
- efavirensi ja etraviriini – käytetään HIV-infektioiden/AIDS:n hoitoon
- modafiniili – käytetään unihäiriöiden hoitoon
- dabrafenibi – käytetään tiettyjen syöpien hoitoon
- nafsilliini – käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden hoitoon
- deksametasoni – käytetään vähentämään tulehdusta.

Tämä lääke voi vaikuttaa seuraavien lääkkeiden tehoon tai lisätä niiden haittavaikutuksia:

- alfentaniili – käytetään kivun hoitoon leikkauksien ja lääketieteellisten toimenpiteiden aikana
- atatsanaviiri – käytetään HIV-infektion/AIDS:n hoitoon
- midatsolaami – käytetään anestesiaan, sedaatioon tai ahdistuneisuuden vähenemiseen
- simvastatiini – käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- sirolimuusi, takrolimuusi – käytetään elinsiirron hylkimisreaktion estämiseen.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

AYVAKYT ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua tai syö greippiä AYVAKYT-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Vältä raskaaksi tulemistä tämän lääkkeen käytön aikana, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi. Lääkäri keskustele kanssasi AYVAKYT-valmisteen raskauden aikaisen käytön mahdollisista riskeistä.

Lääkäri saattaa tarkistaa, oletko raskaana, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi sekä miesten, joilla on kumppanina nainen, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa tehokkaista sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Ei tiedetä, erittyykö AYVAKYT rintamaitoon. Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana äläkä vähintään 2 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa parhaasta tavasta ruokkia vauvaa tänä aikana.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

AYVAKYT voi aiheuttaa oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyysi (ks. kohta 4). Näin ollen AYVAKYT voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ole erityisen varovainen ajaessasi autoa tai koneita käyttäessäsi, jos havaitset näitä haittavaikutuksia.

AYVAKYT sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Mitä AYVAKYT-valmisteen vahvuutta käytetään

Suosittelut AYVAKYT-valmisteen annos riippuu sairaudestasi - katso jäljempänä olevat tiedot. AYVAKYT on saatavilla eri vahvuisina tabletteina. Vahvuudet ovat 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Lääkäri neuvoo sinulle ottamasi vahvuuden ja tablettien lukumäärän.

GIST-kasvaimen hoito

Suosittelut annos on 300 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Pitkälle edenneen systeemisen mastosytoosin hoito

Suosittelut annos on 200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Jos sinulle tulee haittavaikutuksia, lääkäri saattaa muuttaa annostasi, lopettaa hoidon tilapäisesti tai pysyvästi. Älä muuta annostasi tai lopeta AYVAKYT- valmisteen ottamista, ellei lääkäri niin määrää.

Niele AYVAKYT-tabletti (tabletit) kokonaisuena/kokonaisina vesilasillisen kanssa tyhjään mahaan. Älä syö vähintään 2 tuntiin ennen AYVAKYT- valmisteen ottamista ja vähintään 1 tuntiin sen ottamisen jälkeen.

Jos oksennat AYVAKYT-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos aikataulun mukaiseen aikaan.

Jos otat enemmän AYVAKYT-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, keskustele heti lääkärin kanssa. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa AYVAKYT-valmistetta

Jos unohdat ottaa AYVAKYT-annoksen, ota se heti kun muistat, ellei seuraava aikataulun mukainen annos ole tulossa 8 tunnin sisällä. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

Älä ota kahta annosta 8 tunnin sisällä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia. Kerro heti lääkärille, jos sinulle tulee jokin seuraavista (ks. myös kohta 2):

- voimakas päänsärky, näköhäiriöt, voimakas uneliaisuus tai voimakas heikkous toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (merkkejä aivojen toimintakykyyn kohdistuvasta vaikutuksesta).

Muita haittavaikutuksia GIST-potilaille voivat olla

Hyvin yleinen (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- ruokahalun heikkeneminen
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (aivojen toimintakykyyn kohdistuvat vaikutukset)
- heitehuimaus
- makuaistin muutos
- lisääntynyt kyyneltuotanto
- vatsakipu
- pahoinvointi, yökkäily ja oksentelu
- ripuli
- silmien, huulten, suun ja ihon kuivuminen
- närästys
- hiusten värin muutos
- ihottuma
- turvotus (esim. jalat, nilkka, kasvot, silmät, nivelet)
- väsymys
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy veren punasolujen vähentymistä (anemia) ja valkosolujen vähentymistä
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy maksan kuormittumisen lisääntymistä ja korkea bilirubiiniin, maksan tuottaman aineen, pitoisuus.

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- punainen tai kivulias silmä, näön hämärtyminen
- nestehukka
- vähäinen albumiinin pitoisuus veressä
- masennus
- ahdistuneisuus
- nukahtamisvaikeudet (unettomuus)
- aivoverenvuoto
- heikentynyt tuntoaisti, tunnottomuus, pistely tai lisääntynyt kipuherkkyys käsivarsien ja jalkojen alueella
- heikotuksen tai epätavallisen uneliaisuuden tunne
- puhehäiriö tai käheä ääni
- liikehäiriö
- päänsärky
- vapina
- silmien verenvuoto
- lisääntynyt herkkyys valolle
- verenpaineen kohoaminen
- hengenahdistus
- nenän tukkoisuus
- yskä, mukaan lukien limaa tuottava yskä
- ruoansulatuselimistön verenvuoto
- nesteen lisääntyminen vatsassa

- ummetus, ilmavaivat
- nielemisvaikeudet
- suun, huulten tai kielen kipu, sammas
- syljen tuotannon lisääntyminen
- punoittava tai kutiava iho
- ihon värjäytyminen
- hiusten lähtö
- kipu
- lihaskrampit
- verta virtsassa
- kuume tai yleinen epämukavuuden tunne
- sydämen sähköisen aktiivisuuden muutokset
- painon nousu tai lasku
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy vähäinen verihiutaleiden määrä, johon liittyy usein mustelmien tai verenvuodon tuleamista helposti
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy veren mineraalien muutoksia
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy munuaisten toiminnan heikentymistä
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy lihasten pilkkoutumisen lisääntymistä.

Melko harvinainen (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- verenvuoto kasvaimessa
- neste sydämen ympärillä
- verenvuoto maksassa.

Muita haittavaikutuksia pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla voivat olla

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- makuaistin muutos
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (aivojen toimintakykyyn kohdistuvat vaikutukset)
- ripuli
- pahoinvointi, yökkäily ja oksentelu
- hiusten värin muutos
- turvotus (esim. jalat, nilkka, kasvot, silmät, nivelet)
- väsymys
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy vähäinen verihiutaleiden määrä, johon liittyy usein mustelmien tai verenvuodon tuleamista helposti
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy veren punasolujen vähentymistä (anemia) ja valkosolujen vähentymistä.

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- päänsärky
- heitehuimaus
- heikentynyt tuntoaisti, tunnottomuus, pistely tai lisääntynyt kipuherkkyys käsivarsien ja jalkojen alueella
- aivoverenvuoto
- lisääntynyt kyyneltuotanto
- nenäverenvuoto
- hengenahdistus
- närästys
- nesteen kertyminen vatsaonteloon
- silmien, huulten, suun ja ihon kuivuminen
- ummetus, ilmavaivat
- vatsakipu
- maha-suolikanavan verenvuoto
- ihottuma
- hiusten lähtö

- kipu
- painon nousu
- sydämen sähköisen aktiivisuuden muutokset
- mustelmat
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy maksan kuormittumisen lisääntymistä ja korkea bilirubiinin, maksan tuottaman aineen, pitoisuus.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- nesteen kertyminen sydämen ympärille
- punainen tai kutiseva iho
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy munuaisten toiminnan heikentymistä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("Käyt viim.") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pullo on vahingoittunut tai siinä on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AYVAKYT sisältää

- Vaikuttava aine on avapritinibi. Yksi tabletti, kalvopäällysteinen sisältää 100 mg avapritinibia.
- Muut aineet ovat (ks. kohta 2 "AYVAKYT sisältää natriumia"):
 - Tabletin ydin sisältää: mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti.
 - Tabletin päällyste sisältää: talkki, makrogoli 3350, poly(vinyylialkoholi) ja titaanidioksidi (E171).
 - Painomuste sisältää: sellakkalaste 45 % (20 % esteröity) etanolissa, briljantinsininen (E133), titaanidioksidi (E171), musta rautaoksidi (E172) ja propyleeniglykoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

AYVAKYT 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen ovat pyöreitä, valkoisia tabletteja, joiden läpimitta on 9 mm, ja joiden toisella puolella on sinisellä musteella merkintä "BLU" ja toisella puolella merkintä "100".

AYVAKYT toimitetaan pullossa, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pahvipakkaus sisältää yhden pullon.

Pidä kuivausainesäiliö pullossa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL
Tel/ Tél/ Teл/ Tlf/ Τηλ/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
Sähköposti: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.
Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.
Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

AYVAKYT 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen avapritinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta
3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään

Mitä AYVAKYT on

AYVAKYT on lääke, jonka vaikuttava aine on avapritinibi.

Mihin AYVAKYT-valmistetta käytetään

AYVAKYT-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien sairauksien hoitoon:

- gastrointestinaalinen stroomakasvain (GIST, ruoansulatuskanavan syöpä), jota ei voida hoitaa leikkauksella (leikkaushoitoon soveltumaton) tai joka on levinnyt muualle elimistöön (etäpesäkkeinen), ja jossa on erityinen mutaatio (D842V) geenissä, joka liittyy verihituleperäinen kasvutekijä alfa (PDGFRA) -nimisen kinaasin valmistamiseen.
- aggressiivinen systeeminen mastosytoosi (ASM), systeeminen mastosytoosi johon liittyy hematologinen neoplasma (SM-AHN), tai syöttösoluleukemia (MCL), vähintään yhden systeemisen hoidon jälkeen. Nämä ovat sairauksia, joissa elimistö tuottaa liian paljon syöttösoluja, erästä valkosolutyypistä. Oireita aiheutuu, kun liian paljon syöttösoluja pääsee elimistön eri elimiin, kuten maksaan, luuytimeen tai pernaan. Nämä syöttösolut vapauttavat myös aineita kuten histamiinia, jotka aiheuttavat erilaisia yleisoireita, joita voit kokea sekä vahingoittavat tiettyjä kohde-elimiä.
Aggressiivisesta systeemisestä mastosytoosista, systeemisestä mastosytoosista johon liittyy hematologinen neoplasma ja syöttösoluleukemiasta käytetään yhteistä nimitystä ”pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi” (AdvSM).

Miten AYVAKYT toimii

AYVAKYT estää kinaaseiksi kutsutun proteiiniiryhmän aktiivisuutta elimistössä. Pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden syöttösoluissa tai ruoansulatuskanavan syövän muodostavissa soluissa on yleensä muutoksia (mutaatioita) geneeissä, jotka ovat mukana muodostamassa erityisiä kinaaseja. Kinaasit liittyvät näiden solujen kasvuun ja leviämiseen.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten AYVAKYT toimii tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

Älä ota AYVAKYT-valmistetta

- jos olet allerginen avapritinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

- **jos sinulla on ollut verisuonen aneurysma** (verisuonen seinämän pullistuma ja heikkeneminen) tai **aivoverenvuoto** viimeisen vuoden aikana
- **jos sinulla on vähäinen verihiihtaleiden määrä.**

Ole erityisen varovainen tämän lääkkeen kanssa:

- Sinulle voi kehittyä oireita, kuten **voimakasta päänsärkyä, näköhäiriöitä, voimakasta uneliaisuutta tai voimakasta heikkoutta toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)**. Jos näitä oireita ilmenee, ota välittömästi yhteys lääkäriin ja keskeytä hoito väliaikaisesti. Jos sinulla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, lääkäri arvioi verihiihtaleidesi määrän ennen kuin aloitat hoidon ja seuraa niitä tarpeen mukaisesti avapritinibihoidon aikana.
- Hoito tällä lääkkeellä voi johtaa **suurempaan verenvuodon riskiin**. Avapritinibi voi aiheuttaa verenvuotoa ruoansulatuselimistössä, kuten mahassa, peräsuolella tai suolistossa. GIST-potilailla avapritinibi voi myös aiheuttaa verenvuotoa maksassa, sekä kasvaimen verenvuotoa. Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut tai on parhaillaan verenvuoto-ongelmia ja jos käytät varfariinia, fenprokumonia tai muuta verta ohentavaa lääkettä verihyytymien estämiseksi. Ennen kuin aloitat avapritinibin käytön, lääkäri saattaa tehdä verikokeita. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos saat seuraavia oireita: verta ulosteessa tai mustia ulosteita, vatsakipua, veren yskimistä/oksentelua.
- Sinulle voi myös kehittyä **muistin menetystä, muistin muutoksia tai sekavuutta (merkkejä aivojen toimintakykyyn kohdistuvasta vaikutuksesta)**. Avapritinibi voi joskus muuttaa ajattelua ja tietojen muistamista. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee näitä oireita tai jos joku perheenjäsen, hoitaja tai tuntemasi henkilö huomaa, että unohtelet asioita tai olet sekava.
- Kerro lääkärille tämän lääkkeen käytön aikana heti, **jos painosi nousee hyvin nopeasti, sinulla on kasvojen tai raajojen turvotusta, sinulla on hengitysvaikeuksia tai hengenahdistusta**. Tämä lääke voi aiheuttaa nesteen kertymistä kehoon (voimakasta nesteen kertymistä).
- Avapritinibi voi aiheuttaa **sydämen rytmin poikkeavuuksia**. Lääkäri saattaa tehdä kokeita näiden ongelmien arvioimiseksi avapritinibihoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulle tulee huimausta, pyörrytystä tai epänormaaleja sydämenlyöntejä tämän lääkkeen käytön aikana.
- Sinulle voi tulla **voimakkaita vatsa- ja suolistovaivoja (ripulia, pahoinvointia ja oksentelua)**. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee näitä oireita.
- Voit tulla **herkemmäksi auringonvalolle** tämän lääkkeen käytön aikana. On tärkeää peittää auringolle altistuvat ihoalueet ja käyttää aurinkovoidetta, jolla on korkea aurinkosuojakerroin.

Kun käytät avapritinibia, lääkäri pyytää sinua käymään säännöllisesti verikokeissa. Sinut myös punnitaan säännöllisesti.

Katso lisätietoja kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

AYVAKYT-valmistetta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja AYVAKYT

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. AYVAKYT voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan, ja tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

Seuraavat lääkkeet voivat voimistaa avapritinibin vaikutuksia ja lisätä sen haittavaikutuksia:

- bosepreviiri – käytetään C-hepatiitin hoitoon
- kobisistaatti, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri – käytetään HIV-infektioiden/AIDS:n hoitoon
- klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli – käytetään vakavien sieni-infektioiden hoitoon
- konivaptaani – käytetään matalan veren natriumpitoisuuden (hyponatremia) hoitoon.

Seuraavat lääkkeet voivat vähentää avapritinibin vaikutuksia:

- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin ja joidenkin muiden bakteeri-infektioiden hoitoon
- karbamatsepiini, fenytoiini, fosfenytoiini, primidoni, fenobarbitaali – käytetään epilepsian hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – masennuksen hoidossa käytetty rohdosvalmiste
- bosentaani – käytetään korkean verenpaineen hoitoon
- efavirensi ja etraviriini – käytetään HIV-infektioiden/AIDS:n hoitoon
- modafiniili – käytetään unihäiriöiden hoitoon
- dabrafenibi – käytetään tiettyjen syöpien hoitoon
- nafsilliini – käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden hoitoon
- deksametasoni – käytetään vähentämään tulehdusta.

Tämä lääke voi vaikuttaa seuraavien lääkkeiden tehoon tai lisätä niiden haittavaikutuksia:

- alfentaniili – käytetään kivun hoitoon leikkauksien ja lääketieteellisten toimenpiteiden aikana
- atatsanaviiri – käytetään HIV-infektion/AIDS:n hoitoon
- midatsolaami – käytetään anestesiaan, sedaatioon tai ahdistuneisuuden vähenemiseen
- simvastatiini – käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- sirolimuusi, takrolimuusi – käytetään elinsiirron hylkimisreaktion estämiseen.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

AYVAKYT ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua tai syö greippiä AYVAKYT-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Vältä raskaaksi tulemistä tämän lääkkeen käytön aikana, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi. Lääkäri keskustele kanssasi AYVAKYT-valmisteen raskauden aikaisen käytön mahdollisista riskeistä.

Lääkäri saattaa tarkistaa, oletko raskaana, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä miesten, joilla on kumppanina nainen, joka voi tulla raskaaksi on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa tehokkaista sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Ei tiedetä, erittyykö AYVAKYT rintamaitoon. Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana äläkä vähintään 2 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa parhaasta tavasta ruokkia vauvaa tänä aikana.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

AYVAKYT voi aiheuttaa oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyysi (ks. kohta 4). Näin ollen AYVAKYT voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ole erityisen varovainen ajaessasi autoa tai koneita käyttäessäsi, jos havaitset näitä haittavaikutuksia.

AYVAKYT sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Mitä AYVAKYT-valmisteen vahvuutta käytetään

Suosittelut AYVAKYT-valmisteen annos riippuu sairaudestasi - katso jäljempänä olevat tiedot. AYVAKYT on saatavilla eri vahvuisina tabletteina. Vahvuudet ovat 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Lääkäri neuvoo sinulle ottamasi vahvuuden ja tablettien lukumäärän.

GIST-kasvaimen hoito

Suosittelut annos on 300 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Pitkälle edenneen systeemisen mastosytoosin hoito

Suosittelut annos on 200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Jos sinulle tulee haittavaikutuksia, lääkäri saattaa muuttaa annostasi, lopettaa hoidon tilapäisesti tai pysyvästi. Älä muuta annostasi tai lopeta AYVAKYT- valmisteen ottamista, ellei lääkäri niin määrää.

Niele AYVAKYT-tabletti (tabletit) kokonaisuena/kokonaisina vesilasillisen kanssa tyhjään mahaan. Älä syö vähintään 2 tuntiin ennen AYVAKYT- valmisteen ottamista ja vähintään 1 tuntiin sen ottamisen jälkeen.

Jos oksennat AYVAKYT-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos aikataulun mukaiseen aikaan.

Jos otat enemmän AYVAKYT-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, keskustele heti lääkärin kanssa. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa AYVAKYT-valmistetta

Jos unohdat ottaa AYVAKYT-annoksen, ota se heti kun muistat, ellei seuraava aikataulun mukainen annos ole tulossa 8 tunnin sisällä. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

Älä ota kahta annosta 8 tunnin sisällä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia. Kerro heti lääkärille, jos sinulle tulee jokin seuraavista (ks. myös kohta 2):

- voimakas päänsärky, näköhäiriöt, voimakas uneliaisuus tai voimakas heikkous toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (merkkejä aivojen toimintakykyyn kohdistuvasta vaikutuksesta).

Muita haittavaikutuksia GIST-potilaille voivat olla

Hyvin yleinen (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- ruokahalun heikkeneminen
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (aivojen toimintakykyyn kohdistuvat vaikutukset)
- heitehuimaus
- makuaistin muutos
- lisääntynyt kyynelntuotanto
- vatsakipu
- pahoinvointi, yökkäily ja oksentelu
- ripuli
- silmien, huulten, suun ja ihon kuivuminen
- närästys
- hiusten värin muutos
- ihottuma
- turvotus (esim. jalat, nilkka, kasvot, silmät, nivelet)
- väsymys
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy veren punasolujen vähentymistä (anemia) ja valkosolujen vähentymistä
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy maksan kuormittumisen lisääntymistä ja korkea bilirubiinin, maksan tuottaman aineen, pitoisuus.

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- punainen tai kivulias silmä, näön hämärtyminen
- nestehukka
- vähäinen albumiinin pitoisuus veressä
- masennus
- ahdistuneisuus
- nukahtamisvaikeudet (unettomuus)
- aivoverenvuoto
- heikentynyt tuntoaisti, tunnottomuus, pistely tai lisääntynyt kipuherkkyys käsivarsien ja jalkojen alueella
- heikotuksen tai epätavallisen uneliaisuuden tunne
- puhehäiriö tai käheä ääni
- liikehäiriö
- päänsärky
- vapina
- silmien verenvuoto
- lisääntynyt herkkyys valolle
- verenpaineen kohoaminen
- hengenahdistus
- nenän tukkoisuus
- yskä, mukaan lukien limaa tuottava yskä
- ruoansulatuselimistön verenvuoto
- nesteen lisääntyminen vatsassa

- ummetus, ilmavaivat
- nielemisvaikeudet
- suun, huulten tai kielen kipu, sammas
- syljen tuotannon lisääntyminen
- punoittava tai kutiava iho
- ihon värjäytyminen
- hiusten lähtö
- kipu
- lihaskrampit
- verta virtsassa
- kuume tai yleinen epämukavuuden tunne
- sydämen sähköisen aktiivisuuden muutokset
- painon nousu tai lasku
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy vähäinen verihiutaleiden määrä, johon liittyy usein mustelmien tai verenvuodon tuleamista helposti
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy veren mineraalien muutoksia
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy munuaisten toiminnan heikentymistä
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy lihasten pilkkoutumisen lisääntymistä.

Melko harvinainen (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- verenvuoto kasvaimessa
- neste sydämen ympärillä
- verenvuoto maksassa.

Muita haittavaikutuksia pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla voivat olla

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- makuaistin muutos
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (aivojen toimintakykyyn kohdistuvat vaikutukset)
- ripuli
- pahoinvointi, yökkäily ja oksentelu
- hiusten värin muutos
- turvotus (esim. jalat, nilkka, kasvot, silmät, nivelet)
- väsymys
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy vähäinen verihiutaleiden määrä, johon liittyy usein mustelmien tai verenvuodon tuleamista helposti
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy veren punasolujen vähentymistä (anemia) ja valkosolujen vähentymistä.

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- päänsärky
- heitehuimaus
- heikentynyt tuntoaisti, tunnottomuus, pistely tai lisääntynyt kipuherkkyys käsivarsien ja jalkojen alueella
- aivoverenvuoto
- lisääntynyt kyyneltuotanto
- nenäverenvuoto
- hengenahdistus
- närästys
- nesteen kertyminen vatsaonteloon
- silmien, huulten, suun ja ihon kuivuminen
- ummetus, ilmavaivat
- vatsakipu
- maha-suolikanavan verenvuoto
- ihottuma
- hiusten lähtö

- kipu
- painon nousu
- sydämen sähköisen aktiivisuuden muutokset
- mustelmat
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy maksan kuormittumisen lisääntymistä ja korkea bilirubiinin, maksan tuottaman aineen, pitoisuus.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- nesteen kertyminen sydämen ympärille
- punainen tai kutiseva iho
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy munuaisten toiminnan heikentymistä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("Käyt viim.") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pullo on vahingoittunut tai siinä on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AYVAKYT sisältää

- Vaikuttava aine on avapritinibi. Yksi tabletti, kalvopäällysteinen sisältää 200 mg avapritinibia.
- Muut aineet ovat (ks. kohta 2 "AYVAKYT sisältää natriumia"):
 - Tabletin ydin sisältää: mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti.
 - Tabletin päällyste sisältää: talkki, makrogoli 3350, poly(vinyylialkoholi) ja titaanidioksidi (E171).
 - Painomuste sisältää: sellakkalosite 45 % (20 % esteröity) etanolissa, briljantinsininen (E133), titaanidioksidi (E171), musta rautaoksidi (E172) ja propyleeniglykoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

AYVAKYT 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen ovat soikeita, valkoisia tabletteja, joiden pituus on 16 mm ja leveys 8 mm, ja joiden toisella puolella on sinisellä musteella merkintä "BLU" ja toisella puolella merkintä "200".

AYVAKYT toimitetaan pullossa, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pahvipakkaus sisältää yhden pullon.

Pidä kuivausainesäiliö pullossa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL
Tel/ Tél/ Teл/ Tlf/ Τηλ/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
Sähköposti: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

AYVAKYT 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen avapritinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta
3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään

Mitä AYVAKYT on

AYVAKYT on lääke, jonka vaikuttava aine on avapritinibi.

Mihin AYVAKYT-valmistetta käytetään

AYVAKYT-valmistetta käytetään

sellaisten aikuisten hoitoon, joilla on gastrointestinaalinen stroomakasvain (GIST, ruoansulatuskanavan syöpä), jota ei voida hoitaa leikkauksella (leikkaushoitoon soveltumaton) tai joka on levinnyt muualle elimistöön (etäpesäkkeinen), ja jossa on erityinen mutaatio (D842V) geenissä, joka liittyy verihitaleperäinen kasvutekijä alfa (PDGFRA) -nimisen kinaasin valmistamiseen.

Miten AYVAKYT toimii

AYVAKYT estää kinaaseiksi kutsutun proteiiniiryhmän aktiivisuutta elimistössä. Tämän syövän muodostavissa soluissa on yleensä muutoksia (mutaatioita) geneissä, jotka ovat mukana muodostamassa erityisiä kinaaseja. Kinaasit liittyvät näiden solujen kasvuun ja leviämiseen.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten AYVAKYT toimii tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

Älä ota AYVAKYT-valmistetta

- jos olet allerginen avapritinibile tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

- **jos sinulla on ollut verisuonen aneurysma** (verisuonen seinämän pullistuma ja heikkeneminen) tai **aivoverenvuoto** viimeisen vuoden aikana.

Ole erityisen varovainen tämän lääkkeen kanssa:

- Sinulle voi kehittyä oireita, kuten **voimakasta päänsärkyä, näköhäiriöitä, voimakasta uneliaisuutta tai voimakasta heikkoutta toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)**. Jos näitä oireita ilmenee, ota välittömästi yhteys lääkäriin ja keskeytä hoito väliaikaisesti.
- Hoito tällä lääkkeellä voi johtaa **suurempaan verenvuodon riskiin**. Avapritinibi voi aiheuttaa verenvuotoa ruoansulatuselimistössä, kuten mahassa, peräsuoleissa tai suolistossa. GIST-potilailla avapritinibi voi myös aiheuttaa verenvuotoa maksassa, sekä kasvaimen verenvuotoa. Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut tai on parhaillaan verenvuoto-ongelmia ja jos käytät varfariinia, fenprokumonia tai muuta verta ohentavaa lääkettä verihyytymien estämiseksi. Ennen kuin aloitat avapritinibin käytön, lääkäri saattaa tehdä verikokeita. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos saat seuraavia oireita: verta ulosteissa tai mustia ulosteita, vatsakipua, veren yskimistä/öksentelua.
- Sinulle voi myös kehittyä **muistin menetystä, muistin muutoksia tai sekavuutta (merkkejä aivojen toimintakykyyn kohdistuvasta vaikutuksesta)**. Avapritinibi voi joskus muuttaa ajattelua ja tietojen muistamista. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee näitä oireita tai jos joku perheenjäsen, hoitaja tai tuntemasi henkilö huomaa, että unohtelet asioita tai olet sekava.
- Kerro lääkärille tämän lääkkeen käytön aikana heti, **jos painosi nousee hyvin nopeasti, sinulla on kasvojen tai raajojen turvotusta, sinulla on hengitysvaikeuksia tai hengenahdistusta**. Tämä lääke voi aiheuttaa nesteen kertymistä kehoon (voimakasta nesteen kertymistä).
- Avapritinibi voi aiheuttaa **sydämen rytmin poikkeavuuksia**. Lääkäri saattaa tehdä kokeita näiden ongelmien arvioimiseksi avapritinibihoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulle tulee huimausta, pyörrytystä tai epänormaaleja sydämenlyöntejä tämän lääkkeen käytön aikana.
- Sinulle voi tulla **voimakkaita vatsa- ja suolistovaivoja (ripulia, pahoinvointia ja oksentelua)**. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee näitä oireita.
- Voit tulla **herkemmäksi auringonvalolle** tämän lääkkeen käytön aikana. On tärkeää peittää auringolle altistuvat ihoalueet ja käyttää aurinkovoidetta, jolla on korkea aurinkosuojakerroin.

Kun käytät avapritinibia, lääkäri pyytää sinua käymään säännöllisesti verikokeissa. Sinut myös punnitaan säännöllisesti.

Katso lisätietoja kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

AYVAKYT-valmistetta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja AYVAKYT

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. AYVAKYT voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan, ja tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

Seuraavat lääkkeet voivat voimistaa avapritinibin vaikutuksia ja lisätä sen haittavaikutuksia:

- bosepreviiri – käytetään C-hepatiitin hoitoon
- kobisistaatti, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri – käytetään HIV-infektioiden/AIDS:n hoitoon
- klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli – käytetään vakavien sieni-infektioiden hoitoon

- konivaptaani – käytetään matalan veren natriumpitoisuuden (hyponatremia) hoitoon.

Seuraavat lääkkeet voivat vähentää avapritinibin vaikutuksia:

- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin ja joidenkin muiden bakteeri-infektioiden hoitoon
- karbamatsapiini, fenytoiini, fosfenytoiini, primidoni, fenobarbitaali – käytetään epilepsian hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – masennuksen hoidossa käytetty rohdosvalmiste
- bosentaani – käytetään korkean verenpaineen hoitoon
- efavirensi ja etraviriini – käytetään HIV-infektioiden/AIDS:n hoitoon
- modafiniili – käytetään unihäiriöiden hoitoon
- dabrafenibi – käytetään tiettyjen syöpien hoitoon
- nafsilliini – käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden hoitoon
- deksametasoni – käytetään vähentämään tulehdusta.

Tämä lääke voi vaikuttaa seuraavien lääkkeiden tehoon tai lisätä niiden haittavaikutuksia:

- alfentaniili – käytetään kivun hoitoon leikkauksien ja lääketieteellisten toimenpiteiden aikana
- atatsanaviiri – käytetään HIV-infektion/AIDS:n hoitoon
- midatsolaami – käytetään anestesiaan, sedaatioon tai ahdistuneisuuden vähenemiseen
- simvastatiini – käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- sirolimuusi, takrolimuusi – käytetään elinsiirron hylkimisreaktion estämiseen.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

AYVAKYT ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua tai syö greippiä AYVAKYT-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Vältä raskaaksi tulemistä tämän lääkkeen käytön aikana, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi. Lääkäri keskustele kanssasi AYVAKYT-valmisteen raskauden aikaisen käytön mahdollisista riskeistä.

Lääkäri saattaa tarkistaa, oletko raskaana, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi sekä miesten, joilla on kumppanina nainen, joka voi tulla raskaaksi on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa tehokkaista sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Ei tiedetä, erittyykö AYVAKYT rintamaitoon. Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana äläkä vähintään 2 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa parhaasta tavasta ruokkia vauvaa tänä aikana.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

AYVAKYT voi aiheuttaa oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyysi (ks. kohta 4). Näin ollen AYVAKYT voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ole erityisen varovainen ajaessasi autoa tai koneita käyttäessäsi, jos havaitset näitä haittavaikutuksia.

AYVAKYT sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten AYWAKYT-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Mitä AYWAKYT-valmisteen vahvuutta käytetään

Suositteltu AYWAKYT-valmisteen annos riippuu sairaudestasi - katso jäljempänä olevat tiedot. AYWAKYT on saatavilla eri vahvuisina tabletteina. Vahvuudet ovat 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Lääkäri neuvoo sinulle ottamasi vahvuuden ja tablettien lukumäärän.

GIST-kasvaimen hoito

Suositteltu annos on 300 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Jos sinulle tulee haittavaikutuksia, lääkäri saattaa muuttaa annostasi, lopettaa hoidon tilapäisesti tai pysyvästi. Älä muuta annostasi tai lopeta AYWAKYT- valmisteen ottamista, ellei lääkäri niin määrää.

Niele AYWAKYT-tabletti (tabletit) kokonaisuena/kokonaisina vesilasillisen kanssa tyhjään mahaan. Älä syö vähintään 2 tuntiin ennen AYWAKYT- valmisteen ottamista ja vähintään 1 tuntiin sen ottamisen jälkeen.

Jos oksennat AYWAKYT-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos aikataulun mukaiseen aikaan.

Jos otat enemmän AYWAKYT-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, keskustele heti lääkärin kanssa. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa AYWAKYT-valmistetta

Jos unohdat ottaa AYWAKYT-annoksen, ota se heti kun muistat, ellei seuraava aikataulun mukainen annos ole tulossa 8 tunnin sisällä. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

Älä ota kahta annosta 8 tunnin sisällä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia. Kerro heti lääkärille, jos sinulle tulee jokin seuraavista (ks. myös kohta 2):

- voimakas päänsärky, näköhäiriöt, voimakas uneliaisuus tai voimakas heikkous toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (merkkejä aivojen toimintakykyyn kohdistuvasta vaikutuksesta).

Muita haittavaikutuksia voivat olla

Hyvin yleinen (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- ruokahalun heikkeneminen
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (aivojen toimintakykyyn kohdistuvat vaikutukset)
- heitehuimaus
- makuuistin muutos
- lisääntynyt kynneltuotanto
- vatsakipu
- pahoinvointi, yökkäily ja oksentelu
- ripuli
- silmien, huulten, suun ja ihon kuivuminen

- närästys
- hiusten värin muutos
- ihottuma
- turvotus (esim. jalat, nilkka, kasvot, silmät, nivelet)
- väsymys
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy veren punasolujen vähentymistä (anemia) ja valkosolujen vähentymistä
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy maksan kuormittumisen lisääntymistä ja korkea bilirubiinin, maksan tuottaman aineen, pitoisuus.

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- punainen tai kivulias silmä, näön hämärtyminen
- nestehukka
- vähäinen albumiinin pitoisuus veressä
- masennus
- ahdistuneisuus
- nukahtamisvaikeudet (unettomuus)
- aivoverenvuoto
- heikentynyt tuntoaisti, tunnottomuus, pistely tai lisääntynyt kipuherkkyys käsivarsien ja jalkojen alueella
- heikotuksen tai epätavallisen uneliaisuuden tunne
- puhehäiriö tai käheä ääni
- liikehäiriö
- päänsärky
- vapina
- silmien verenvuoto
- lisääntynyt herkkyys valolle
- verenpaineen kohoaminen
- hengenahdistus
- nenän tukkoisuus
- yskä, mukaan lukien limaa tuottava yskä
- ruoansulatuselimistön verenvuoto
- nesteen lisääntyminen vatsassa
- ummetus, ilmavaivat
- nielemisvaikeudet
- suun, huulten tai kielen kipu, sammas
- syljen tuotannon lisääntyminen
- punoittava tai kutiava iho
- ihon värjäytyminen
- hiusten lähtö
- kipu
- lihaskrampit
- verta virtsassa
- kuume tai yleinen epämukavuuden tunne
- sydämen sähköisen aktiivisuuden muutokset
- painon nousu tai lasku
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy vähäinen verihiutaleiden määrä, johon liittyy usein mustelmien tai verenvuodon tuleamista helposti
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy veren mineraalien muutoksia
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy munuaisten toiminnan heikentymistä
- verikokeiden tulokset, joissa näkyy lihasten pilkkoutumisen lisääntymistä.

Melko harvinainen (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- verenvuoto kasvaimessa
- neste sydämen ympärillä
- verenvuoto maksassa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("Käyt viim.") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pullo on vahingoittunut tai siinä on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AYVAKYT sisältää

- Vaikuttava aine on avapritinibi. Yksi tabletti, kalvopäällysteinen sisältää 300 mg avapritinibia.
- Muut aineet ovat (ks. kohta 2 "AYVAKYT sisältää natriumia"):
 - Tabletin ydin sisältää: mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti.
 - Tabletin päällyste sisältää: talkki, makrogoli 3350, poly(vinyylialkoholi) ja titaanidioksidi (E171).
 - Painomuste sisältää: sellakkalasiite 45 % (20 % esteröity) etanolissa, briljantinsininen (E133), titaanidioksidi (E171), musta rautaoksidi (E172) ja propyleeniglykoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

AYVAKYT 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen ovat soikeita, valkoisia tabletteja, joiden pituus on 18 mm ja leveys 9 mm, ja joiden toisella puolella on sinisellä musteella merkintä "BLU" ja toisella puolella merkintä "300".

AYVAKYT toimitetaan pullossa, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pahvipakkaus sisältää yhden pullon.

Pidä kuivausainesäiliö pullossa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.