

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphat további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

AYVAKYT 25 mg filmtabletta
AYVAKYT 50 mg filmtabletta
AYVAKYT 100 mg filmtabletta
AYVAKYT 200 mg filmtabletta
AYVAKYT 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

AYVAKYT 25 mg filmtabletta

25 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

AYVAKYT 50 mg filmtabletta

50 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

AYVAKYT 100 mg filmtabletta

100 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

AYVAKYT 200 mg filmtabletta

200 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

AYVAKYT 300 mg filmtabletta

300 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

AYVAKYT 25 mg filmtabletta

Kerek, fehér filmtabletta, 5 mm átmérőjű, egyik oldalán „BLU”, a másik oldalán „25” mélynyomású felirattal.

AYVAKYT 50 mg filmtabletta

Kerek, fehér filmtabletta, 6 mm átmérőjű, egyik oldalán „BLU”, a másik oldalán a „50” mélynyomású felirattal.

AYVAKYT 100 mg filmtabletta

Kerek, fehér filmtabletta, 9 mm átmérőjű, egyik oldalán a „BLU”, a másik oldalán a „100” kék színű, nyomtatott felirattal.

AYVAKYT 200 mg filmtabletta

Ovális, fehér filmtabletta, 16 mm hosszú és 8 mm széles, az egyik oldalán a „BLU”, a másik oldalán a „200” kék színű, nyomtatott felirattal.

AYVAKYT 300 mg filmtabletta

Ovális, fehér filmtabletta, 18 mm hosszú és 9 mm széles, az egyik oldalán a „BLU”, a másik oldalán a „300” kék színű, nyomtatott felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Irreszekábilis vagy metasztatikus gastrointestinalis stroma tumor (GIST)

Az AYVAKYT olyan irreszekábilis vagy metasztatikus gastrointestinalis stroma tumorok (GIST) kezelésére javallott felnőtt betegek esetén monoterápiában, amelyek vérlemezke-eredetű növekedési faktor receptor-alfa (*platelet-derived growth factor* – PDGFRA) D842V mutációt hordoznak.

Előrehaladott szisztémás mastocytosis (advanced systemic mastocytosis, AdvSM)

Az AYVAKYT felnőtt betegek részére monoterápiaként javallott a következő betegségek kezelésére: agresszív, szisztémás mastocytosis (ASM), szisztémás mastocytosis, amelyhez hematológiai neoplasia társul (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN) vagy hízósejtes leukémia (mast cell leukaemia, MCL), legalább egy szisztémás terápia utáni alkalmazásra.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a daganatellenes terápia alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás GIST esetén

GIST esetén az avapritinib ajánlott kezdő adagja naponta egyszer 300 mg szájon át, éhgyomorra (lásd: Az alkalmazás módja). A kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig kell folytatni.

A PDGFRA D842V mutációt hordozó, irreszekábilis vagy metasztatikus GIST kezelésére a beteget validált vizsgálati módszer alapján kell kiválasztani.

Kerülni kell az avapritinib és az erős, illetve közepes erősségű CYP3A-gátlók egyidejű alkalmazását. Ha egy közepes erősségű CYP3A-gátlóval történő egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, az avapritinib kezdő adagját napi egyszeri 300 mg-ról napi egyszeri 100 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.5 pont).

Adagolás AdvSM esetén

AdvSM esetén az avapritinib ajánlott kezdő adagja naponta egyszer 200 mg szájon át, éhgyomorra (lásd: Az alkalmazás módja). Ez a napi egyszeri 200 mg-os adag egyben a maximális javasolt adag, amelyet nem szabad túllépni AdvSM-ben szenvedő betegeknél. A kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig kell folytatni.

Az avapritinib-kezelés nem javallott azoknak a betegeknek, akiknek trombocitaszáma $< 50 \times 10^9/l$ (lásd 2. táblázat és 4.4 pont).

Kerülni kell az avapritinib és az erős, illetve közepes erősségű CYP3A-gátlók egyidejű alkalmazását. Ha egy közepes erősségű CYP3A-gátlóval történő egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, az avapritinib kezdő adagját napi egyszeri 200 mg-ról napi egyszeri 50 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.5 pont).

A dózis módosítása mellékhatások esetén

A mellékhatások megfelelő kezeléséhez, súlyosságuk és klinikai megjelenésük alapján fontolóra lehet venni a kezelés dóziscsökkentéssel történő vagy anélküli megszakítását.

A dózist a biztonságosság és a tolerálhatóság alapján kell beállítani.

A mellékhatások esetén ajánlott dóziscsökkentéseket és dózismódosításokat az 1. és a 2. táblázat tartalmazza

1.táblázat Az AYVAKYT javasolt dóziscsökkentése mellékhatások esetén

Dóziscsökkentés	GIST (300 mg kezdő adag)	AdvSM (200 mg kezdő adag)
Első	naponta egyszer 200 mg	naponta egyszer 100 mg
Második	naponta egyszer 100 mg	naponta egyszer 50 mg
Harmadik	-	naponta egyszer 25 mg

2. táblázat Az AYVAKYT javasolt dózismódosításai mellékhatások esetén

Mellékhatás	Súlyossági fok*	Dózismódosítás
GIST vagy AdvSM esetén		
Intracranialis vérzés (Lásd 4.4 pont)	Minden fokozat	Véglegesen hagyja abba az AYVAKYT szedését.
Kognitív hatások** (Lásd 4.4 pont)	1. fokozat	Folytassa ugyanazzal az adaggal, csökkentse a dózist vagy függesse fel a kezelést a kiindulási állapot eléréséig vagy a mellékhatás megszűnéséig. Folytassa ugyanazzal vagy csökkentett adaggal.
	2. vagy 3. fokozat	Függesse fel a kezelést a kiindulási állapot vagy az 1. fokozat eléréséig, vagy a mellékhatás megszűnéséig. Folytassa ugyanazzal az adaggal vagy csökkentett adaggal.
	4. fokozat	Véglegesen hagyja abba az AYVAKYT szedését.
Egyéb mellékhatások (Lásd még 4.4 és 4.8 pont)	3. vagy 4. fokozat	A terápiát legalább a 2. fokozat eléréséig félbe kell szakítani. Folytassa ugyanazzal az adaggal vagy csökkentett adaggal, ha indokolt.
AdvSM esetén		
Thrombocytopenia (Lásd 4.4 pont)	Kevesebb, mint $50 \times 10^9/l$	Függesse fel az adagolást, míg a trombocitaszám el nem éri a $\geq 50 \times 10^9/l$ értéket, majd csökkentett adaggal folytassa a

		kezelést (lásd 1. táblázat). Ha a trombocitaszám nem ér el $50 \times 10^9/l$ -nél magasabb értéket, vegyen fontolóra trombocitapótlást.
--	--	--

* A mellékhatások súlyossági foka a Nemzeti Onkológiai Intézet (National Cancer Institute, NCI) által a mellékhatásokra vonatkozó közös terminológiai kritériumok (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 4.03. és 5.0. verziója szerint lettek osztályozva

** 2. fokozatú vagy annál magasabb fokozatú mellékhatások, amelyek hatással vannak a mindennapi életvitelre (Activities of Daily Living, ADL)

Kihagyott adagok

Ha a beteg kihagyott egy adagot az avapritinibből, akkor pótolnia kell a kihagyott adagot, kivéve, ha a következő adag bevétele 8 órán belül esedékes (lásd: Az alkalmazás módja). Ha az adag bevétele a következő esedékes adag előtti legalább 8 óráig nem történt meg, akkor azt ki kell hagyni, és a betegnek a következő esedékes adaggal kell folytatnia a kezelést.

Az avapritinib bevétele utáni hányás esetén a beteg ne vegyen be új adagot, hanem a soron következő adag bevitelével folytassa a kezelést.

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves vagy annál idősebb betegek esetén nem javasolt az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (az összbilirubinszint a normálérték felső határán [*upper limit of normal*, ULN] belül van, és a glutamát-oxalacetát-transzaminázszint (GOT [aszpartát-aminotranszferáz – AST]) > ULN, vagy az összbilirubinszint több, mint az ULN 1–1,5-szerese bármilyen GOT-érték mellett) és közepesen súlyos májkárosodásban (az összbilirubinszint több, mint az ULN 1,5–3,0-szorosa bármilyen GOT-érték mellett) szenvedő betegek esetén nem javasolt az adag módosítása. Az avapritinibet nem vizsgálták súlyos (Child-Pugh C osztályú) májkárosodásban szenvedő betegek esetén, ezért súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén alkalmazása nem javasolható (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem javasolt az adag módosítása [kreatinin-clearance (CLcr) 30–89 ml/perc a Cockcroft–Gault-egyenlet alapján]. Az avapritinibet nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban (CLcr 15–29 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben (CLcr <15 ml/perc) szenvedő betegek esetén, ezért súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetén alkalmazása nem javasolható (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az AYVAKYT biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem állapították meg. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az AYVAKYT-et orálisan kell alkalmazni.

A tablettákat éhgyomorra, étkezés előtt legalább 1 órával, vagy azt követően legalább 2 órával kell bevenni (lásd 5.2 pont).

A betegnek a tablettákat egészben, egy pohár vízzel kell lenyelnie.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1. pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzés

Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben és AdvSM-ben szenvedő betegeknél az avapritinib-kezelés összefügg a vérzéses mellékhatások megnövekedett gyakoriságával, ideértve a komoly és súlyos mellékhatásokat is, mint a gastrointestinalis vagy intracranialis vérzés. Az avapritinib-kezelés során irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben a leggyakrabban jelentett vérzéses mellékhatás a gastrointestinalis vérzés volt, ugyanakkor előfordultak máj- és tumorvérzések is (lásd 4.8 pont).

Különösen vérzésre hajlamosító állapotok esetén, valamint antikoaguláns-kezelés (pl. warfarin és fenpropakumon) vagy olyan egyéb, egyidejűleg szedett gyógyszerek esetén, amelyek növelik a vérzés kockázatát, a vérzéses mellékhatások rutin surveillance-a során végezni kell fizikális vizsgálatot és teljesvérkép-vizsgálatot, beleértve a trombocitaszámot is, a véralvadási paraméterek monitorozásával együtt.

Intracranialis vérzések

Az avapritinib-kezelésben részesülő betegeknél intracranialis vérzések fordultak elő mellékhatásként. Az avapritinib-kezelés megkezdése előtt az intracranialis vérzés kockázatát gondosan mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akiknél potenciálisan emelkedett a kockázat, többek között thrombocytopeniában vagy érrendszeri aneurizmában szenvedőknél vagy olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményeiben intracranialis vérzés vagy cerebrovascularis esemény szerepel az elmúlt egy éven belül.

Azoknak a betegeknél, akiknél az avapritinib-kezelés során klinikailag jelentős neurológiai jelek és tünetek tapasztalhatók (pl. súlyos fejfájás, látási problémák, aluszékonyság és/vagy fokális gyengeség), meg kell szakítaniuk az avapritinib szedését és azonnal értesíteniük kell az őket kezelő egészségügyi szakembert. Az orvos a tünetek súlyosságát és klinikai megjelenését figyelembe véve dönthet agyi képalkotó vizsgálat, úgymint mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) vagy komputertomográfia (CT) elrendeléséről.

Az avapritinib-kezelés során megfigyelt intracranialis vérzés esetén az avapritinib alkalmazását véglegesen meg kell szüntetni, a súlyossági fokozattól függetlenül (lásd 4.2 pont).

Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST

Súlyos mellékhatásként jelentkező intracranialis vérzésről számoltak be avapritinib-kezelésben részesülő, irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegeknél kapcsolatban (lásd 4.8 pont). A pontos mechanizmus nem ismert.

Az avapritinib agyi áttétes betegek körében történő alkalmazásával kapcsolatban nincs klinikai vizsgálati tapasztalat.

Előrehaladott szisztémás mastocytosis (AdvSM)

Súlyos mellékhatásként jelentkező intracranialis vérzésről számoltak be avapritinib-kezelésben részesülő, AdvSM-ben szenvedő betegeknél (lásd 4.8 pont). A pontos mechanizmus nem ismert. Az intracranialis vérzés előfordulási gyakorisága magasabb volt $<50 \times 10^9/l$ trombocitaszám esetén, illetve a ≥ 300 mg kezdő dózissal kezelt betegnél.

A fentiek fényében szükség van a trombocitaszám meghatározására a kezelés megkezdése előtt. Az avapritinib nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknek trombocitaszáma $<50 \times 10^9/l$. A kezelés során 2 hetente kell meghatározni a trombocitaszámot az első 8 héten, a kiindulási trombocitaszámtól

függetlenül. Az első 8 hét elteltével 2 hetente kell ellenőrizni a trombocitaszámot (vagy gyakrabban, ha az klinikailag indokolt), ha az érték kisebb mint $75 \times 10^9/l$, illetve 4 hetente, ha az érték 75 és $100 \times 10^9/l$ között van, és $100 \times 10^9/l$ feletti értékek mellett akkor, ha az klinikailag indokolt.

Az $50 \times 10^9/l$ alatti trombocitaszámot az avapritinib-kezelés időszakos megszakítását teszi szükségessé. Szükség lehet trombocitapótlásra, illetve követni kell a 2. táblázatban javasolt dózismódosításokat (lásd 4.2 pont). Klinikai vizsgálatokban a thrombocytopenia általában visszafordítható volt az avapritinib dózisának csökkentésével vagy a kezelés megszakításával. AdvSM-ben szenvedő betegek esetén a maximális adag nem haladja meg a napi 200 mg-os egyszeri adagot.

Kognitív hatások

Az avapritinib-kezelésben részesülő betegeknél kognitív hatások jelentkezhetnek, úgymint memóriakárosodás, kognitív rendellenességek, zavart állapot és encephalopathia₂ (lásd 4.8 pont). A kognitív hatások mechanizmusa nem ismert.

A kognitív események jelei és tünetei, mint például új vagy fokozott feledékenység, zavartság és/vagy kognitív működési nehézségek szempontjából ajánlott a betegek klinikai megfigyelése. A betegeknek azonnal értesíteniük kell az őket kezelő egészségügyi szakembert, ha új vagy súlyosbodó kognitív tüneteket tapasztalnak.

Az avapritinib-kezeléssel kapcsolatban megfigyelt kognitív hatásokat mutató betegek esetén a 2. táblázatban javasolt adagmódosítást kell követni (lásd 4.2 pont). Klinikai vizsgálatokban a dóziscsökkentés vagy a kezelés megszakítása javította a ≥ 2 . fokozatú kognitív hatásokat azokhoz az esetekhez képest, amikor ilyen intézkedések nem történtek.

Folyadék-visszatartás

Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő, avapritinibet szedő betegek esetén folyadék-visszatartásról számoltak be, ideértve a lokalizált ödéma súlyos eseteit (arc-, periorbitális, perifériás ödéma és/vagy pleurális folyadékgyülem) és a generalizált ödémákat, a „gyakori” előfordulási kategóriának megfelelő vagy annál nagyobb gyakorisággal. Egyéb lokalizált ödémákról (laryngealis ödéma és/vagy pericardialis folyadékgyülem) „nem gyakori” előfordulással számoltak be (lásd 4.8 pont).

AdvSM-ben szenvedő betegeknél lokalizált (arc-, periorbitális, perifériás, illetve tüdőödéma, pericardialis és/vagy pleurális folyadékgyülem) vagy generalizált ödémát vagy ascitest figyeltek meg, melynek gyakorisági besorolása legalább „gyakori” volt (lásd 4.8 pont). Egyéb lokalizált ödémát (gégeödéma) is észleltek „nem gyakori” előfordulással.

Ezért a betegeket ezen mellékhatások szempontjából javasolt vizsgálni, ideértve a testtömegük és a légzési tünetek rendszeres mérését, illetve értékelését. A váratlan, gyors testtömeg-gyarapodást vagy a folyadék-visszatartásra utaló légzési tüneteket alaposan ki kell vizsgálni, és megfelelő szupportív kezelést és terápiás intézkedéseket, például diuretikum alkalmazását kell bevezetni. Ascites megjelenése esetén javasolt az ascites etiológiájának vizsgálata.

A QT-intervallum megnyúlása

A QT-intervallum megnyúlását figyelték meg klinikai vizsgálatokban avapritinibbel kezelt, irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben és AdvSM-ben szenvedő betegek esetén. A QT-intervallum megnyúlása ventricularis arrhythmiai kialakulásának fokozott kockázatához vezethet, beleértve a *torsade de pointes*.

Az avapritinibet óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akikről tudott, hogy QT-intervallum-megnyúlásuk van, vagy akiknél fennáll a QT-intervallum megnyúlásának kockázata (pl. bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása, már meglévő szívbetegség és/vagy elektrolitzavarok miatt).

Kerülendő az erős, illetve közepes erősségű CYP3A4-inhibitorokkal való egyidejű alkalmazása a nemkívánatos hatások, úgymint a QT-intervallum megnyúlása és a kapcsolódó arrhythmiaák megnövekedett kockázata miatt (lásd 4.5 pont). Ha a közepesen erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, akkor a dózismódosítással kapcsolatos utasításokért lásd a 4.2 pontot.

Ha az avapritinibet olyan gyógyszerekkel szedik egyidejűleg, amelyek megnyújthatják a QT-intervallumot, a QT-intervallumot rendszeres időközönként értékelni kell elektrokardiográfia (EKG) segítségével.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A hasmenés, az émelygés és a hányás voltak a leggyakrabban előforduló gastrointestinalis mellékhatások irrezekábilis vagy metasztatikus GIST-ben és AdvSM-ben szenvedő betegek esetén (lásd 4.8 pont). Hasmenés, hányinger és hányás esetén szükséges kizárni az ezen tünetek betegségből való eredetét. A kezelést igénylő gastrointestinalis mellékhatások szupportív kezelése tartalmazhat olyan gyógyszereket, amelyek hányáscsillapító, hasmenés elleni vagy savlekötő tulajdonságokkal rendelkeznek.

A gastrointestinalis mellékhatásokban szenvedő betegek hidrátsági állapotát szigorúan monitorozni kell, és a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

Laboratóriumi vizsgálatok

Az avapritinib-kezelés irrezekábilis vagy metasztatikus GIST-ben és AdvSM-ben szenvedő betegeknél anaemia, neutropenia és/vagy thrombocytopenia kialakulásával jár. Az avapritinib-kezelés során rendszeresen kell teljes vérképvizsgálatot végezni. Lásd még az intracranialis vérzésre vonatkozó fenti útmutatást ebben a részben, valamint a 4.8 pontban.

Az avapritinib-kezelés irrezekábilis vagy metasztatikus GIST-ben és AdvSM-ben szenvedő betegeknél a bilirubin és a máj transzaminázok szintjének emelkedésével jár (lásd 4.8 pont). Az avapritinib-kezelésben részesülő betegeknél a májfunkciót (transzaminázok-és bilirubin) rendszeresen ellenőrizni kell.

CYP3A4-gátlók és -induktorok

Kerülendő az erős, illetve közepes erősségű CYP3A-gátlókkal való egyidejű alkalmazás, mivel ez növelheti az avapritinib plazmakoncentrációját (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Kerülni kell az erős vagy közepes erősségű CYP3A-induktorokkal való egyidejű alkalmazást, mivel ez csökkentheti az avapritinib plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

Fotoszenzitivitási reakció

Tilos vagy minimalizálandó a közvetlen napfényen való tartózkodás az avapritinib hez kapcsolódó fototoxicitási kockázat miatt. A betegeket tájékoztatni kell, hogy megfelelően védekezzenek a napsugárzás ellen, pl. viseljenek védőruházatot és használjanak magas (SPF) faktorszámú fényvédő krémet.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, amelyek hatással lehetnek az avapritinibre

Erős és közepes erősségű CYP3A-gátlók

Az avapritinib és egy erős CYP3A-gátló egyidejű alkalmazása növelte az avapritinib plazmakoncentrációját, és fokozhatja a mellékhatások kialakulását. Az itraconazol (napi kétszer 200 mg az 1. napon, majd napi egyszer 200 mg 13 napon keresztül) egyidejű alkalmazása a 4. napon az avapritinib egyetlen, 200 mg-os adagjával, egészséges alanyokban 1,4-szeresére emelte az avapritinib C_{max} értékét, és 4,2-szeresére az AUC_{0-inf} értékét az önmagában alkalmazott 200 mg-os avapritinib adaghoz viszonyítva.

Tilos az avapritinib egyidejű alkalmazását erős, illetve közepes erősségű CYP3A-gátlókkal (például gombaellenes szerekkel, ideértve a ketokonazolt, itraconazolt, pozakonazolt, vorikonazolt; bizonyos makrolidokkal, például eritromicinnel, klaritromicinnel és telitromicinnel; a humán immundeficiencia vírusfertőzések/szerzett immundeficiencia szindrómák (HIV/AIDS) kezelésére szolgáló hatóanyagokkal, mint a kobicisztát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir és a szakinavir, valamint a hyponatraemia esetén alkalmazandó konivaptánnal és a hepatitis kezelésére szolgáló boceprevirrel), beleértve a grépfrútot és a grépfrútlevet is. A közepes erősségű CYP3A-gátlóval (pl. eritromicin vagy grépfrút/grépfrútle) történő egyidejű alkalmazás kerülendő. Ha a közepes erősségű CYP3A-gátlóval történő egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, az avapritinib kezdő *per os* adagját napi egyszeri 300 mg-ról napi egyszeri 100 mg-ra kell csökkenteni GIST-ben szenvedő betegek esetén, és napi egyszeri 200 mg-ról napi egyszeri 50 mg-ra kell csökkenteni AdvSM-ben szenvedő betegek esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Erős és közepes erősségű CYP3A-induktorok

Az avapritinib és egy erős CYP3A-induktor egyidejű alkalmazása csökkentette az avapritinib plazmakoncentrációját és ezáltal csökkentheti az avapritinib hatásosságát. Egészséges alanyoknál a rifampicin (napi egyszer 600 mg 18 napig) és egy egyszeri 400 mg-os avapritinib adag egyidejű alkalmazása a 9. napon, 74%-kal csökkentette az avapritinib C_{max} értékét és 92%-kal az AUC_{0-inf} értékét az önmagában alkalmazott 400 mg-os avapritinib adaghoz viszonyítva.

Kerülni kell az avapritinib erős és közepes erősségű CYP3A-induktorokkal (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, foszfenitoin, primidon, bozentán, efavirenz, etravirin, modafinil, dabrafenib, nafcillin vagy *Hypericum perforatum*, más néven közönséges orbáncfű) való egyidejű alkalmazását.

Az avapritinib hatása más hatóanyagokra

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy az avapritinib a CYP3A közvetlen gátlószere és a CYP3A-gátló hatása időfüggő. Ezért az avapritinib fokozhatja azon egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek plazmakoncentrációját, amelyek a CYP3A szubsztrátjai.

In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy az avapritinib a CYP3A induktora. Ezért az avapritinib csökkentheti azon egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek plazmakoncentrációját, amelyek a CYP3A szubsztrátjai.

Fokozott figyelemmel kell eljárni az avapritinib szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrátokkal való egyidejű alkalmazásakor, mivel ezek plazmakoncentrációja megváltozhat.

Az avapritinib a P-gp, a BCRP, a MATE1, a MATE2-K és a BSEP inhibitora *in vitro*. Ezért az avapritinib megváltoztathatja ezen transzporterek szubsztrátjainak koncentrációját egyidejű alkalmazás esetén.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők és férfiak/fogamzásgátlás

A fogamzóképes korban lévő nőket tájékoztatni kell arról, hogy az avapritinib magzati károsodást okozhat (lásd 5.3 pont).

A fogamzóképes nők terhességi állapotát az AYVAKYT-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell.

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés során, valamint az AYVAKYT utolsó adagját követően 1 hónapig.

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy ha az AYVAKYT szedése során teherbe esnek, vagy felmerül a terhesség gyanúja, azonnal vegyék fel a kapcsolatot az őket kezelő egészségügyi szakemberrel.

Terhesség

Az avapritinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Az AYVAKYT alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Ha az AYVAKYT-et terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg teherbe esik az AYVAKYT szedése során, a beteget figyelmeztetni kell a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatokra.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az avapritinib/metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az újszülöttek/csecsemők tekintetében a kockázatot nem lehet kizárni.

Az AYVAKYT-kezelés során és az utolsó adagot követő 2 hétre abba kell hagyni a szoptatást.

Termékenység

Az AYVAKYT humán termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Egy patkányokon végzett termékenységi vizsgálat során a termékenység tekintetében nem figyeltek meg releváns hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az AYVAKYT olyan mellékhatásokat, pl. kognitív hatásokat okozhat, amelyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A betegeket tájékoztatni kell azokról az esetleges gyógyszer mellékhatásokról, amelyek befolyásolhatják a koncentrációs és reakcióképességüket. Azoknak a betegeknél, akik ezeket a mellékhatásokat tapasztalják, különösen elővigyázatosnak kell lenniük, ha autót vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságossági adatbázis összesen 585 (összes dózis) GIST-ral élő beteget foglal magába, amelyből 550 beteg kapott 300 mg vagy 400 mg kezdő dózisban avapritinibet, valamint 193 (összes dózis) AdvSM-ben szenvedő beteget, akik közül 126 beteg kapott 200 mg kezdő dózisban avapritinibet (lásd 5.1 pont).

Irrészekábilis vagy metasztatikus GIST

A 300 mg vagy 400 mg kezdő dózisu avapritinib-kezelés során a leggyakrabban jelentett, bármely fokozatú mellékhatások a következők voltak: hányinger (45%), fáradtság (40%), anaemia (39%), periorbitális ödéma (33%), arcödéma (27%), hyperbilirubinaemia (28%), hasmenés (26%), hányás (24%), perifériás ödéma (23%), fokozott könnyelválasztás (22%), étvágycsökkenés (21%) és memóriakárosodás (20%).

Súlyos mellékhatások az avapritinibet kapó betegek 23%-ánál fordultak elő. Az avapritinib-kezelés során a leggyakoribb súlyos mellékhatás az anaemia (6%) és a pleurális folyadékgyülem (1%) volt.

A kezelés végleges leállításához vezető leggyakoribb mellékhatás a fáradtság, az encephalopathia és az intracranialis vérzés (mind <1%) volt. A dóziscsökkentéshez vezető mellékhatások között szerepel az anaemia, a fáradtság, a neutrofilszám csökkenése, a vér bilirubinszintjének emelkedése, a memóriakárosodás, a kognitív zavarok, a periorbitális ödéma, az émelygés és az arcödéma.

Előrehaladott szisztémás mastocytosis (AdvSM)

A 200 mg kezdő dózisu avapritinib-kezelés során a leggyakoribb, bármely fokozatú mellékhatások a következők voltak: periorbitális ödéma (38%), thrombocytopenia (37%), perifériás ödéma (33%) és anaemia (22%).

Súlyos mellékhatások az avapritinibet kapó betegek 12%-ánál fordultak elő. Az avapritinib-kezelés során a leggyakoribb súlyos mellékhatások a subduralis haematoma (2%), az anaemia (2%) és a vérzés (2%) voltak.

A 200 mg gyógyszerrel kezelt, AdvSM-ben szenvedő betegek 7,1%-ánál olyan mellékhatások fordultak elő, amelyek miatt a kezelést véglegesen abba kellett hagyni. Két betegnél (1,6%) subduralis haematoma lépett fel. Kognitív zavar, depresszió, hasmenés, figyelemzavar, csökkent hemoglobinszint, hajszínváltozás, libidócsökkenés, hányinger, neutropenia, korai menopauza és thrombocytopenia egy-egy betegnél fordult elő (0,8% egyenként). A dózis csökkentéséhez vezető mellékhatások a következők voltak: thrombocytopenia, neutropenia, periorbitális ödéma, kognitív zavar, perifériás ödéma, csökkent trombocitaszám, csökkent neutrofilszám, anaemia, asthenia, fáradtság, ízületi fájdalom, emelkedett alkalikusfoszfátáz-vérszint, emelkedett bilirubinszint és csökkent fehérvérsejtszám.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során a GIST-ben szenvedő betegek legalább 1%-ánál tapasztalt mellékhatások alább kerültek felsorolásra a MedDRA szervrendszer és gyakoriság szerint (3. táblázat), kivéve azokat a mellékhatásokat, amelyeket a 4.4 pontban gyakoriságtól függetlenül soroltunk fel. Az AdvSM-ben szenvedőknél a klinikai vizsgálatokban a betegek $\geq 3\%$ -ánál tapasztalt mellékhatásokat szintén tartalmazza a 4. táblázat.

A gyakoriságok meghatározás szerint az alábbiak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ és $< 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

3. táblázat Az -avapritinibbel kezelt, irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások

Szervrend- szer/gyakorisági kategória	Mellékhatások	Minden fokozat %	≥3. fokozat %
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Gyakori	Kötőhártya-gyulladás	2,0	-
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			
Nem gyakori	Tumorvérzés	0,2	0,2
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Anaemia	39,6	20,4
	A fehérvérsejtszám csökkenése	14,0	3,1
	A neutrofilszám csökkenése	15,8	8,9
Gyakori	Thrombocytopenia	8,4	0,9
	A limfocitaszám csökkenése	4,7	2,2
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Csökkent étvágy	21,1	0,5
Gyakori	Hypophosphataemia	8,9	2,5
	Hypokalaemia	6,0	0,9
	Hypomagnesaemia	3,8	0,4
	Hyponatraemia	1,3	0,7
	Kiszáradás	1,8	0,5
	Hypoalbuminaemia	2,4	-
	Hypocalcaemia	2,2	0,4
Pszichiátriai kórképek			
Gyakori	Zavart állapot	4,7	0,5
	Depresszió	4,2	0,4
	Szorongás	1,8	-
	Álmatlanság	3,8	-
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Memóriakárosodás	22,7	0,9
	Kognitív zavar	11,8	0,9
	Szédülés	10,5	0,2
	Ízérzésre gyakorolt hatás	12,7	-
Gyakori	Intracranialis vérzés ¹	1,6	1,1
	Mentális károsodás ²	5,6	0,7
	Perifériás neuropathia	8,5	0,4
	Aluszékonyság	1,8	-
	Beszédzavar	1,8	-
	Hypokinesia	1,3	0,2
	Fejfájás	8,0	0,2
	Egyensúlyzavar	1,6	-
	Beszédzavar	4,5	-
Tremor	2,2	0,2	
Nem gyakori	Encephalopathia	0,9	0,5
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Nagyon gyakori	Fokozott könnyelválasztás	22,2	-
Gyakori	Szembevérzés ³	1,1	-
	Homályos látás	2,9	-
	Kötőhártya-bevérzés	2,4	-
	Fénykerülés	1,6	-
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			
Gyakori	Vertigo	2,4	-

Szervrend- szer/gyakorisági kategória	Mellékhatások	Minden fokozat %	≥3. fokozat %
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Nem gyakori	Pericardialis folyadékgyülem	0,9	0,2
Érbetegségek és tünetek			
Gyakori	Magas vérnyomás	3,3	1,1
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Gyakori	Pleurális folyadékgyülem	6,0	0,9
	Nehézlégzés	6,0	0,7
	Orrdugulás	1,5	-
	Köhögés	2,2	-
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Hasi fájdalom	10,9	1,1
	Hányás	24,2	0,7
	Hasmenés	26,4	2,7
	Hányinger	45,1	1,5
	Szárazság	10,9	0,2
	Gastrooesophagealis reflux betegség	12,9	0,5
Gyakori	Gastrointestinalis vérzés ⁴	2,2	1,6
	Ascites	7,5	1,3
	Székrekedés	5,8	-
	Dysphagia	2,4	0,4
	Stomatitis	2,4	-
	Flatulentia	1,6	-
	Nyál hypersecretio	1,5	-
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Nagyon gyakori	Hyperbilirubinaemia	27,5	5,8
Nem gyakori	Hepatikus vérzés	0,2	0,2
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	A hajszín megváltozása	15,3	0,2
	Bőrkiütés	12,7	1,6
Gyakori	Palmo-plantaris erythrodysesthesia szindróma	1,3	1,6
	Fotoszenzitivitási reakció	1,1	-
	A bőr hypopigmentációja	1,1	-
	Viszketés	2,9	-
	Alopecia	9,6	-
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Gyakori	Izomfájdalom	2,0	-
	Ízületi fájdalom	1,8	-
	Hátfájás	1,1	-
	Izomgörcsök	1,6	-
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Gyakori	Akut vesesérülés	2,0	0,9
	Emelkedett kreatinin vérszint	4,4	-
	Hematuria	1,1	-
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Nagyon gyakori	Ödéma ⁵	70,2	4,7
	Fáradtság	39,6	5,3
Gyakori	Gyengeség	7,8	1,6
	Láz	1,8	0,2
	Rossz közérzet	2,9	0,2
	Megfázás	2,9	-
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Nagyon gyakori	Emelkedett transzaminázszint	12,4	0,9

Szervrend- szer/gyakorisági kategória	Mellékhatások	Minden fokozat %	≥3. fokozat %
Gyakori	Az elektrokardiogramon a QT-idő megnyúlása	2,0	0,2
	A vér kreatin-foszfokináz (CK) szintjének emelkedése	3,3	0,4
	Testtömegcsökkenés	7,5	0,2
	Testtömeg-növekedés	4,7	-
	A vér emelkedett laktát-dehidrogenázszintje	1,3	-

¹ Intracranialis vérzés (többek között cerebralis vérzés, intracranialis vérzés, subduralis haematoma, cerebralis haematoma)

² Mentális károsodás (többek között figyelemzavar, mentális károsodás, a mentális állapot megváltozása, demencia)

³ Szembevérzés (többek között szemvérzés, retinavérzés, üvegtesti vérzés)

⁴ Gastrointestinális vérzés (többek között gyomorvérzés, gastrointestinális vérzés, gastrointestinális traktus felső szakaszának vérzése, rectalis vérzés, melaena)

⁵ Ödéma (többek között periorbitális ödéma, perifériás ödéma, arcödéma, szemhéjödéma, folyadékretenció, generalizált ödéma, orbitális ödéma, szemödéma, ödéma, perifériás duzzanat, az arc, a szem duzzanata, kötőhártya-ödéma, gégeödéma, lokális ödéma, ajak duzzanata)

-: ≥ 3. fokozatú mellékhatásokat nem jelentettek

Előrehaladott szisztémás mastocytosis

4. táblázat A 200 mg kezdő dózisu avapritinibbel kezelt, előrehaladott szisztémás mastocytosisban szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások

Szervrend- szeri/gyakori- sági kategória	Mellékhatások	Minden fokozat %	≥3. fokozat %
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Thrombocytopenia*	46,8	23,0
	Anaemia*	23,0	11,9
	Neutropenia*	21,4	19,0
Gyakori	Leukopenia*	8,7	2,4
Pszichiátriai kórképek			
Gyakori	Zavart állapot	1,6	-
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Ízlelési zavar*	15,9	0,8
	Kognitív zavar	11,9	1,6
Gyakori	Fejfájás	7,9	-
	Memóriazavar*	5,6	-
	Szédülés	5,6	-
	Perifériás neuropathia	4,8	-
	Intracranialis vérzés ²	2,4	0,8
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Gyakori	Fokozott könnyezés	6,3	-
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Nem gyakori	Pericardialis folyadékgyülem	0,8	-
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Common	Orrvérzés	5,6	-
	Pleurális folyadékgyülem	2,4	-
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Hasmenés	14,3	1,6
	Hányinger	12,7	-
Gyakori	Hányás*	8,7	0,8
	Gastrooesophagealis reflux betegség*	4,8	-

	Ascites*	4,0	0,8
	Gastroparesis*	4,0	-
	Székrekedés	3,2	-
	Hasi fájdalom*	3,2	-
	Gastrointestinalis vérzés ³	2,4	1,6
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Gyakori	Hyperbilirubinaemia*	7,9	0,8
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	Hajszínváltozás	15,1	-
Gyakori	Bőrkiütés*	7,9	0,8
	Alopecia	7,1	-
Nem gyakori	Fotoszenzitivitási reakció	0,8	-
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Nem gyakori	Akut vesekárosodás*	0,8	-
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Gyakori	Ízületi fájdalom	4,8	0,8
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Nagyon gyakori	Ödéma ⁴	69,8	4,8
	Fáradtság*	18,3	2,4
Gyakori	Fájdalom	3,2	-
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Gyakori	Megnövekedett testtömeg	6,3	-
	Emelkedett alkalikus foszfatáz vérszint	4,8	1,6
	Emelkedett transzaminázszint*	4,8	-
	Megnyúlt QT-távolság az elektrokardiogramon a	1,6	0,8
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			
Gyakori	Bevérzés	3,2	-

¹Perifériás neuropathia (többek között paraesthesia, perifériás neuropathia, hypaesthesia)

²Intracranialis vérzés (többek között haemorrhagia, intracranialis, subduralis haematoma)

Gastrointestinalis vérzés (többek között gyomorvérzés, gastrointestinalis vérzés, melaena)

⁴Ödéma (többek között periorbitális ödéma, perifériás ödéma, arcödéma, szemhéjödéma, folyadékretenció, generalizált ödéma, ödéma, perifériás duzzanat, az arc duzzanata, a szem duzzanata, kötőhártya-ödéma, gégeödéma, lokalizált ödéma)

*Felöleli a hasonló orvosi fogalmakat jelentő, összefoglaló szakszavakat.

-: Nem észleltek mellékhatásokat.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Intracranialis vérzés

Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST

Intracranialis vérzés 585 GIST-os beteg (összes adag) közül 10-nél (1,7%), illetve azon 550 GIST-es beteg közül 9-nél (1,6%) jelentkezett, akik avapritinibet kaptak 300 mg-os vagy 400 mg-os kezdőadaggal naponta egyszer (lásd 4.4 pont).

Az intracranialis vérzés (minden fokozat) az avapritinib-kezelés elindítása után 8 – 84 héttel jelentkezett, a kialakulásig eltelt medián idő 22 hét volt. A javulásig és a megszűnésig eltelt idő medián értéke 25 hét volt a ≥ 2 . fokozatú intracranialis vérzés esetén.

Előrehaladott szisztémás mastocytosis

Az AdvSM-ben szenvedő, a kezelés indítása előtti trombocitaszám figyelembevétele nélkül naponta egyszer 200 mg kezdő dózisu avapritinibet kapó 126 beteg közül (az ok-okozati összefüggéstől függetlenül) összesen 4 (3,2%) betegnél lépett fel intracranialis vérzés. A 4 beteg közül 3 (2,4%) esetben értékelték az eseményt avapritinibbel összefüggésben állóként. Az intracranialis vérzés kockázata fokozott $50 \times 10^9/l$ -nél kisebb trombocitaszám esetén. AdvSM-ben szenvedő, naponta egyszer 200 mg kezdő dózist kapó, a kezelés indítása előtt $\geq 50 \times 10^9/l$ trombocitaszámú 121 beteg közül 3-nál (2,5%) lépett fel intracranialis vérzés (az ok-okozati összefüggéstől függetlenül) (lásd 4.4 pont). A 3 beteg közül 2-nél (1,7%) értékelték az eseményt avapritinibbel összefüggésben állóként. A javasolt naponta egyszeri 200 mg kezdő dózist kapó 126 beteg közül 5-nél volt a trombocitaszám $< 50 \times 10^9/l$ a terápia indítása előtt, akik közül egy beteg tapasztalt intracranialis vérzést.

Intracranialis vérzéses események (összes fokozat) az avapritinib-kezelés indítását követő 12,0 – 15,0 héttel léptek fel, medián érték 12,1 hét.

Az avapritinibbel végzett klinikai vizsgálatokban napi egyszeri ≥ 300 mg kezdő dózist kapó betegek között nagyobb gyakorisággal fordult elő intracranialis vérzés, mint a javasolt, napi egyszeri 200 mg kezdő dózist kapó betegeknél. A ≥ 300 mg napi egyszeri dózissal kezelt 50 betegből 8 beteg (16,0%) tapasztalt intracranialis vérzési eseményt (az ok-okozati összefüggéstől függetlenül) a kezelés indítása előtti trombocitaszám figyelembevétele nélkül. A 8 beteg közül 6-nál (12,0%) értékelték az eseményt avapritinibbel összefüggésben állóként. Ebből az 50 betegből 7 betegnél volt a trombocitaszám $< 50 \times 10^9/l$ a kezelés indítása előtt, közülük 4 betegnél lépett fel intracranialis vérzés, ahol a 4 közül 3 esetben értékelték az eseményt avapritinibbel összefüggésben állóként. A kezelés indítása előtt $\geq 50 \times 10^9/l$ trombocitaszámú 43 beteg közül négyenél lépett fel intracranialis vérzés, ahol a 4 közül 3 esetben értékelték az eseményt avapritinibbel összefüggésben állóként.

Halálalal végződő intracranialis vérzés az AdvSM-ben szenvedő betegek kevesebb mint 1%-a esetében következett be (minden dózisonál).

AdvSM-ben szenvedő betegeknél a maximális adag nem lehet több, mint naponta egyszer 200 mg.

Kognitív hatások

Az avapritinibet szedő betegeknél kognitív hatások széles skálája jelentkezhet, amelyek általában visszafordíthatók (beavatkozással). A kognitív hatásokat a dózis megszakításával és/vagy csökkentésével kezelték, és az esetek 2,7%-ában az avapritinib-kezelést véglegesen beszüntették.

Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST

Kognitív hatások 585 GIST-os beteg (összes adag) közül 194-nél (33%), illetve azon 550 GIST-es beteg közül 182-nél (33%) jelentkezett, akik avapritinibet kaptak 300 mg-os vagy 400 mg-os kezdőadaggal naponta egyszer (lásd 4.4 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen hatás fordult elő (bármilyen fokozatú), a kialakulásig eltelt medián idő 8 hét volt.

A legtöbb kognitív hatás 1. fokozatú volt, ≥ 2 . fokozat az 550 beteg 11%-ánál fordult elő. Azon betegek esetében, akik ≥ 2 . fokozatú (a mindennapi életvitelt befolyásoló) kognitív hatást tapasztaltak, a javulásig eltelt medián idő 15 hét volt.

Memóriakárosodás a betegek 20%-ánál fordult elő, ezen események $< 1\%$ -a volt 3. fokozatú. Kognitív zavar a betegek 12%-ánál fordult elő; ezen események $< 1\%$ -a volt 3. fokozatú. Zavart állapot a betegek 5%-ánál fordult elő; ezen események $< 1\%$ -a volt 3. fokozatú. Encephalopathia a betegek $< 1\%$ -ánál fordult elő; ezen események $< 1\%$ -a volt 3. fokozatú. A kognitív hatások súlyos mellékhatásait az 585 GIST-os beteg (összes adag) közül 9-nél (1,5%), illetve azon 550 GIST-os beteg közül 7-nél (1,3%) jelentették, akik AYVAKYT-et kaptak 300 mg-os vagy 400 mg-os kezdőadaggal naponta egyszer.

Összességében a betegek 1,3%-ának volt szüksége az avapritinib-kezelés végleges abbahagyására kognitív hatás miatt.

A kognitív hatások azon ≥ 65 éves betegek 37%-ánál fordultak elő, akik napi egyszeri 300 mg-os vagy 400 mg-os kezdőadagot kaptak.

Előrehaladott szisztémás mastocytosis

Kognitív hatások 193 AdvSM-es beteg közül (összes dózis) 51 betegnél (26%), illetve az avapritinibet napi egyszeri 200 mg-os kezdő dózisban szedő 126 AdvSM-es beteg közül 23-nál (18%) jelentkeztek (lásd 4.4 pont). Azoknál a 200 mg kezdő dózissal kezelt AdvSM-es betegeknél, akiknél ilyen hatás fordult elő (bármilyen fokozatú), a hatás kialakulásáig eltelt medián idő 12 hét volt (tartomány: 0,1 hét – 108,1 hét).

A legtöbb kognitív hatás 1-es fokozatú volt, ≥ 2 -es fokozat a 200 mg kezdő dózissal kezelt 126 beteg 7%-ánál fordult elő. Azon betegek esetében, akik ≥ 2 -es fokozatú (a mindennapi életvitelt befolyásoló) kognitív hatást tapasztaltak, a javulásig eltelt medián idő 6 hét volt.

200 mg kezdő dózissal kezelt AdvSM-es betegeknél kognitív zavar a betegek 12%-ánál, memóriakárosodás a betegek 6%-ánál, zavart állapot a betegek 2%-ánál fordult elő. Ezen események közül egyik sem volt 4-es fokozatú.

Súlyos mellékhatásnak minősülő kognitív hatások a 193 AdvSM-es beteg (összes adag) közül 1-nél ($<1\%$) fordultak elő, míg a napi egyszeri 200 mg-os kezdő dózissal kezelt AdvSM-es betegeknél egyszer sem fordultak elő.

Összességében az AdvSM-es betegek 1,6%-ánál volt szükség az avapritinib-kezelés végleges abbahagyására kognitív hatás miatt, 8%-nál volt szükség a kezelés átmeneti felfüggesztésére és 9%-uknak volt szüksége a dózis csökkentésére.

Kognitív hatások napi egyszeri 200 mg-os kezdő dózissal kezelt ≥ 65 éves betegek 20%-ánál fordultak elő.

Idősek

Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST

A NAVIGATOR és a VOYAGER (N = 550) vizsgálatokban (lásd 5.1 pont) a betegek 39%-a volt 65 éves vagy annál idősebb, 9%-uk pedig 75 éves vagy annál idősebb. A fiatalabb (<65) betegekhez képest több ≥ 65 éves beteg számolt be olyan mellékhatásokról, amelyek dóziscsökkentéshez (55%, illetve 45%) és az alkalmazás abbahagyásához (18%, illetve 4%) vezettek. A jelentett mellékhatások típusai életkortól függetlenül hasonlóak voltak. Az idősebb betegek több 3. vagy annál magasabb fokozatú mellékhatást jelentettek (63%), mint a fiatalabb betegek (50%).

Előrehaladott szisztémás mastocytosis

Az EXPLORER és a PATHFINDER vizsgálatokban (n=126) (lásd 5.1 pont) 200 mg-os kezdő dózissal kezelt betegek 63%-a volt 65 éves vagy annál idősebb, és 21%-uk volt 75 éves vagy annál idősebb. A fiatalabb (<65 éves) betegekhez képest több ≥ 65 éves beteg számolt be olyan mellékhatásokról, amelyek dóziscsökkentést tettek szükségessé (62%, illetve 73%). Hasonló arányban számoltak be a betegek olyan mellékhatásokról, amelyek a kezelés leállításához vezettek (9%, illetve 6%). A bejelentett mellékhatások típusai életkortól függetlenül hasonlóak voltak. Az idősebb betegek több (63,3%) 3-as vagy ennél magasabb fokozatú mellékhatást jelentettek, mint a fiatalabb betegek (53,2%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Az avapritinibbel végzett klinikai vizsgálatok során nem jelentettek túladagolási eseteket. Az avapritinib klinikailag vizsgált maximális adagja naponta egyszer 600 mg szájon át. Az ennél az adagnál megfigyelt mellékhatások megegyeztek a biztonságossági profillal 300 mg vagy 400 mg napi egyszeri adagolás esetén (lásd 4.8 pont).

Kezelés

Az avapritinib-túladagolásnak nincs ismert ellenszere. Túladagolás gyanúja esetén az avapritinib-kezelést meg kell szakítani, és támogató kezelést kell bevezetni. Nagy megoszlási térfogata és erős fehérjekötődése miatt az avapritinibet valószínűleg nem lehet dialízissel jelentős mértékben eltávolítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-gátló, ATC kód: L01EX18.

Hatásmechanizmus

Az avapritinib egy 1. típusú kinázgátló, ami 0,24 nM-os, illetve 0,27 nM-os, 50%-os gátláshoz szükséges koncentrációban (IC₅₀) bizonyított *in vitro* biokémiai aktivitása van a PDGFRA D842V, illetve a KIT D816V mutánsokra, amik kapcsolatba hozhatók az imatinibbel, a szunitinibbel és a regorafenibbel szemben kialakuló rezisztenciával, és nagyobb hatékonyságú a klinikai szempontból releváns KIT exon 11, KIT exon 11/17 és KIT exon 17 mutánsokkal szemben, mint a KIT vad típusú enzim ellen.

Sejtszintű vizsgálatokban megállapították, hogy az avapritinib gátolja a KIT-receptor D816V mutációjának és a PDGFRA-receptor D842V mutációjának autofoszforilálódását, 4 nM, illetve 30 nM IC₅₀ koncentrációban. Sejtszintű vizsgálatokban megállapították, hogy az avapritinib gátolja a KIT mutáns sejtsorok, köztük egy egér eredetű mastocytosis-sejtsor, továbbá egy emberi hízósejtes leukémia-sejtsor burjánzását. Az avapritinib növekedésgátló hatást mutatott egy KIT exon 17 mutációjú egér eredetű masztocitóma xenograft modellben is.

Farmakodinámiás hatások

A QT-intervallum megnyújtásának képessége

Az avapritinibnek a QT-intervallum megnyújtására való képességét 27 olyan beteg esetén értékelték, akiknek napi egyszeri 300/400 mg-os adagban adtak avapritinibet egy nyílt elrendezésű, egykaros, GIST-ban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban. Az egyensúlyi állapotban megfigyelt 899 mg/ml-es C_{max} mértani átlagérték mellett a kiindulási QTcF értékhez viszonyított becsült átlagos változás 6,55 ms volt (90%-os konfidencia-intervallum [CI]: 1,80–11,29). A pulzusra vagy a szív ingerületvezetésére (PR, QRS és RR intervallumok) gyakorolt hatás nem volt megfigyelhető.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Klinikai vizsgálatok irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-es betegek esetén

Az avapritinib hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, egykaros, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (BLU-285-1101; NAVIGATOR) értékelték. Azokat a betegeket vonták be a vizsgálatba, akik megerősített GIST diagnózissal rendelkeztek, és a Keleti Klinikai Onkológiai Csoport (Eastern Clinical Oncology Group, ECOG) szerinti teljesítménystátuszuk (*performance*

status, PS) 0 és 2 közötti volt (a betegek 58%-ának 1-es, 3%-ának 2-es ECOG-státusza volt). A vizsgálatban összesen 217 beteg kapott 300 mg vagy 400 mg kezdő dózist naponta egyszer.

A hatásosságot, az irrezekábilis vagy metasztatikus GIST-ban szenvedő betegekre vonatkozóan módosított, a szolid tumorok válaszértékelési kritériumai (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*, RECIST) 1.1 verziója (mRECIST 1.1 verzió) szerint az általános válaszarány (*overall response rate*, ORR) és a válasz időtartama (*duration of response*, DOR) alapján értékelték, a maszkolt adatokkal dolgozó független központi értékelő bizottság (*Blinded Independent Central Review*, BICR) által értékelve.

Mindemellett összesen 239 beteg kapott avapritinib-kezelést a megfelelő adagban egy jelenleg is futó, nyílt elrendezésű, randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálatban (BLU-285-1303; VOYAGER), ahol a progressziómentes túlélés (*progression free survival*, PFS) az elsődleges végpont. Ebben a vizsgálatban további 96 beteg kapott a betegség progressziója után avapritinibet a regorafenib kontrollcsoportból (crossover). A legutóbbi adatszolgáltatás zárónapjáig, 2020. március 9-ig a medián kezelési időtartam 8,9 hónap volt a PDGFRA D842V mutációval rendelkező, GIST-ban szenvedő betegeknél, ami némi előzetes összehasonlító biztonságossági eredményt szolgáltat.

PDGFRA D842V mutáció

Összesen 38, PDGFRA D842V mutációt hordozó, irrezekábilis vagy metasztatikus GIST-ban szenvedő beteget vontak be és kezeltek napi egyszeri 300 mg vagy 400 mg avapritinib kezdőadaggal. A NAVIGATOR vizsgálatban a PDGFRA D842V mutációt hordozó, irrezekábilis vagy metasztatikus GIST-ban szenvedő betegek 71%-ánál kellett az adagot napi egyszeri 200 mg-ra vagy 100 mg-ra csökkenteni a terápia során. Az adag csökkentéséig eltelt időtartam medián értéke 12 hét volt. A GIST-os betegek beválogatásának feltétele az irrezekábilis vagy metasztatikus daganat, valamint a dokumentált PDGFRA D842V mutáció volt, amit egy helyben elérhető diagnosztikus teszttel határoztak meg. Tizenkét hónap elteltével 27 beteget kezeltek még mindig az avapritinibbel, 22%-uk naponta egyszer 300 mg-ot, 37%-uk naponta egyszer 200 mg-ot, 41%-uk pedig napi egyszeri 100 mg-ot kapott.

A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői a következők voltak: az átlagéletkor 64 év volt (tartomány: 29–90 év), 66% férfi, 66% fehér, az ECOG PS értéke 0–2 közötti volt (a betegek 61%-ának volt ECOG 1-es, 5%-ának ECOG 2-es státusza), 97%-nak volt áttétes betegsége, a betegek 58%-ánál a legnagyobb target lézió 5 cm-nél nagyobb volt, 90%-uknak volt korábbi műtéti reszekciója, és a korábbi tirozinkináz-gátló kezelések számának átlaga 1 volt (tartomány: 0–5).

A BLU-285-1101 (NAVIGATOR) vizsgálat hatásossági eredményeit a GIST-ban szenvedő, PDGFRA D842V mutációt hordozó betegek esetén, az 5. táblázat foglalja össze. Az adatok azt mutatják, hogy az utánkövetés medián időtartama 26 hónap volt az összes, még életben lévő PDGFRA D842V mutációval rendelkező betegnél; a teljes túlélés (*overall survival*, OS) medián értékét a betegek 74%-a nem érte el életében. A progressziómentes túlélés medián értéke 24 hónap volt. Radiológiailag igazolt tumorcsökkenést a betegek 98%-ánál figyeltek meg.

5. táblázat A PDGFRA D842V mutáció hatásossági eredményei GIST-ban szenvedő betegek esetén (NAVIGATOR vizsgálat)

Hatásossági paraméter	N = 38
mRECIST 1.1 ORR¹, (%) (95%-os CI)	95 (82,3; 99,4)
CR	13
PR	82
DOR (hónap), medián (CI)	22,1 (14,1, NE)

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum (*confidence interval*); CR = teljes válasz (*complete response*); DOR = a válasz időtartama (*duration of response*); mRECIST 1.1 = irrezekábilis vagy metasztatikus GIST-ban szenvedő betegekre vonatkozóan módosított, a szolid tumorok

válaszértékelési kritériumainak 1.1 verziója; N = a betegek száma; NE = nem becsülhető meg (*not estimable*); ORR = teljes válaszarány (*overall response rate*); PR = részleges válasz (*partial response*)
¹ Az ORR olyan betegeket jelent definíció szerint, akik CR-t vagy PR-t (CR + PR) értek el

A PDGFRA D842V-mutáns GIST-ban szenvedő betegekben, akiket napi egyszeri 300 vagy 400 mg kezdőadaggal kezeltek, az ORR 95% volt az mRECIST 1.1. verziójának kritériumai alapján végzett központi radiológiai áttekintés alapján.

A folyamatban lévő BLU-285-1303 (VOYAGER) III. fázisú vizsgálat előzetes eredményei alapján a PDGFRA D842V mutáció alcsoportjába tartozó 13 beteg vonatkozásában az avapritinib csoport 7 betege közül 3 esetében részleges választ jelentettek (43% ORR), míg a regorafenib csoport 6 betege közül egyik esetében sem jelentettek választ (0% ORR). A medián PFS-t nem lehetett becsülni azoknál a betegeknél, akik PDGFRA D842V mutációval avapritinibre lettek randomizálva (95%-os CI: 9,7; NE), szemben a regorafenib-kezelésben részesülő betegek 4,5 hónapjával (95%-os CI: 1,7; NE).

Klinikai vizsgálatok előrehaladott szisztémás mastocytosisban szenvedő betegeknél

Az avapritinib hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, egykaros, nyílt elrendezésű, II. fázisú klinikai vizsgálatban, a BLU-285-2202 (PATHFINDER) vizsgálatban értékelték. A vizsgálatban részt vevő betegeknél 0 és 3 közötti ECOG PS érték bevonási kritérium volt. Magas vagy nagyon magas AHN-kockázatú (szisztémás mastocytosis, amelyhez hematológiai neoplasia társul), úgymint az AML (acut myeloid leukaemia) vagy az MDS (myelodysplasiás szindróma) nagyon magas kockázatával rendelkező és Philadelphia-kromoszóma-pozitív malignanciával rendelkező betegek nem vehettek részt a vizsgálatban. A palliatív és szupportív gyógyszeres kezelés megengedett volt. A központi bizottság által elbírált módosított IWG-MRT-ECNM konszenzuskritériumok szerint a válaszreakciók értékelhető populációjába olyan AdvSM-betegek tartoztak, akik legalább 1 avapritinib-dózist kaptak, legalább 2, kiindulás utáni csontvelővizsgálaton estek át és legalább 24 hétig voltak a vizsgálatban vagy átestek vizsgálati záró viziten. Az elsődleges hatásossági végpont az IWG-MRT-ECNM kritériumok szerint módosított teljes válaszarány (*overall response rate*, ORR) volt a központi bizottság általi értékelés alapján.

A vizsgálatban részt vett 107 beteg közül 67 beteg legalább egy előzetes szisztémás kezelésben részesült és 200 mg kezdő AYWAKYT-dózist kapott naponta egyszeri orális adagolásban.

Az elsődleges hatásossági végpont értékelése összesen 47 AdvSM-es beteg adataira alapult, akik a módosított IWG-MRT-ECNM konszenzus kritériumai alapján értékelhetők voltak, akiket bevontak a vizsgálatba, legalább egy korábbi szisztémás kezelésben részesültek és napi egyszeri 200 mg kezdő orális avapritinib-dózist kaptak. A betegek 78,7%-a kapott előzetesen midostaurint, 17,0%-uk kladribint, 14,9%-uk interferon-alfát, 10,6%-uk hidroxikarbamidot és 6,4%-uk azacitidint. A 47 AdvSM-es beteg közül, akik legalább egy előzetes szisztémás kezelésben részesültek és napi egyszeri 200 mg kezdő orális avapritinib-dózist kaptak, harminchétnél (79%) történt egy vagy több dóziscsökkentés a kezelés alatt, 6 hetes dóziscsökkentési medián idővel. A vizsgálati populáció jellemzői a következők voltak: 69 év medián életkor (tartomány: 31–86 év), 70% férfi, 92% fehér bőrű, 0-3 értékű ECOG PS (a betegek 66%-ának, illetve 34%-ának volt 0-1, illetve 2-3 értékű ECOG PS státusza), 89%-nál volt észlelhető KIT D816V mutáció. Az avapritinib-kezelés indítása előtt a csontvelő-hízósejt-infiltrátum medián értéke 70% volt, a szérumtriptázszint medián értéke 325 ng/ml, a medián KIT D816V mutáns allélfraekció (MAF) pedig 26,2% volt.

A vizsgálatban részt vevő, legalább egy szisztémás kezelésben részesült és naponta egyszeri 200 mg kezdő avapritinib-dózist kapó AdvSM-es betegekben a 12 hónapos utánkövetési medián időtartamra vonatkozó hatásossági eredmények összefoglalása a 6. táblázatban található.

6. táblázat Hatásossági eredmények előrehaladott szisztémás mastocytosisban szenvedő betegekénél, akik legalább egy korábbi szisztémás kezelést kaptak a PATHFINDER vizsgálat alatt

Hatásossági paraméter	Összesen	ASM	SM-AHN	MCL
ORR¹ módosított IWG-MRT-ECNM alapján, n (%) (95%-os konfidenciaintervallum)	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)
Módosított IWG-MRT-ECNM kategória szerinti válasz, 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)
DOR² (hónap), medián (95%-os konfidenciaintervallum)	N = 28 NR (NE, NE)	N = 5 NR (NE, NE)	N = 19 NR (NE, NE)	N = 4 NR (NE, NE)
DOR ráta a 12. hónapnál, %	100,0	100,0	100,0	100,0
DOR ráta a 24. hónapnál, %	85,6	NE	83,3	NE
Válaszidő (hónap), medián (min., max.)	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)
Idő CR/CRh-ig (hónap), median (min., max.)	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

Rövidítések: CI=klínikai javulás; CR=teljes remisszió; CRh= teljes remisszió a perifériás vérkép részleges helyreállításával, DOR=válasz időtartama; NE=nem becsülhető meg; NR=nem elért; ORR=teljes válaszarány; PR=részleges remisszió

¹ A módosított IWG-MRT-ECNM kritériumok szerint az ORR olyan beteget ölel fel, akik CR-t, CRh-t, PR-t vagy CI-t (CR + CRh + PR+CI) értek el.

² Kaplan–Meier-analízis alapján becsült érték

A napi egyszeri 200 mg kezdő avapritinib-dózissal kezelt betegek közül, akik legalább egy korábbi szisztémás kezelésben részesültek, a betegek 83,1%-ánál csökkent a csontvelő-hízósejtek száma $\geq 50\%$ -ban, ezen betegek 58,5% -ában teljesen eltűntek a csontvelő-hízósejt-aggregátumok; a betegek 88,1%-ánál $\geq 50\%$ -os szérumbeli triptázszint-csökkenés volt, 49,3%-uknál csökkent < 20 ng/ml szintre a szérumbeli triptáz; a betegek 68,7%-a esetében $\geq 50\%$ -os csökkenés állt be a KIT D816V mutáns allélfraakcióban (MAF) a vérben és 60,0%-uk esetében $\geq 35\%$ -os léptérfogat-csökkenés történt a kiinduláshoz képest.

Egy szupportív, többközpontú, egykarú, nyitott elrendezésű, I. fázisú vizsgálatban, a BLU-285-2101 (EXPLORER) vizsgálatban az ORR a módosított IWG-MRT-ECNM konszenzuskritériumok alapján 73% volt (95%-os konfidenciaintervallum: 39,0; 94,0) 11 AdvSM-es beteg adatai alapján, akik

legalább egy szisztémás kezelésben részesültek és napi egyszeri 200 mg kezdeti avapritinib-dózist kaptak.

Idősek

Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST

Azon betegek 42%-a 65 éves vagy annál idősebb volt, akik az AYVAKYT-et napi egyszeri 300 mg és 400 mg kezdőadagban kapták a NAVIGATOR vizsgálatban. A fiatalabb betegekkel összehasonlítva összességében nem figyeltek meg különbséget a hatásosság tekintetében. Az avapritinib 75 éves vagy annál idősebb betegeknél történő alkalmazásáról csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (8% [38-ből 3 fő]).

Előrehaladott szisztémás mastocytosis

A PATHFINDER vizsgálatban AYVAKYT-et 200 mg kezdő dózisban kapó és legalább egy korábbi szisztémás kezelést kapott 47 beteg közül 64% volt 65 éves vagy annál idősebb, illetve 21%-uk volt 75 éves vagy annál idősebb. A hatásosság tekintetében a ≥ 65 éves és a < 65 éves betegek között nem figyeltek meg általános különbségeket.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az AYVAKYT-vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően KIT- vagy PDGFRA-mutációt hordozó, visszaesést mutató/refrakter szolid tumor indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az AYVAKYT vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a mastocytosis indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az avapritinib napi egyszeri beadását követően az egyensúlyi állapotot 15 nap alatt érték el.

Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST (300 mg napi egyszeri dózis)

Az avapritinib egyszeri és ismételt adagolása után az avapritinib szisztémás expozíciója dózisarányos volt a napi egyszeri 30–400 mg dózistartományban, irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegeknél. Az avapritinib egyensúlyi állapotban mért maximális koncentrációjának (C_{max}) mértani átlaga (CV%) és a koncentráció-idő görbe alatti terület ($AUC_{0-\tau}$) értéke napi egyszeri 300 mg-os adag alkalmazása esetén 813 ng/ml (52%), illetve 15 400 h•ng/ml (48%) volt. Ismételt adagolás után az akkumulációs ráta mértani átlaga 3,1 és 4,6 között volt.

Előrehaladott szisztémás mastocytosis (200 mg napi egyszeri dózis)

Az avapritinib egyensúlyi állapotban mért C_{max} - és AUC-értékei arányosan emelkedtek a napi egyszeri 30 mg és 400 mg közötti dózistartományban AdvSM-ben szenvedő betegeknél. Az avapritinib egyensúlyi állapotban mért C_{max} - és AUC₀₋₂₄-értékeinek mértani átlaga (CV%) napi egyszeri 200 mg dózis mellett 377 ng/ml (62%), illetve 6600 h•ng/ml (54%) volt. Ismételt adagolás (30 – 400 mg) után az akkumulációs ráta mértani átlaga 2,6 és 5,8 között volt.

Felszívódás

Az avapritinib egyszeri, 30–400 mg-os adagjának szájon át történő beadását követően a csúcskoncentráció eléréséhez szükséges medián idő (T_{max}) 2 és 4 óra között volt az adagolás után. Az abszolút biohasznosulását még nem határozták meg. Az avapritinib AdvSM-ben szenvedő betegpopulációra becsült átlag orális biohasznosulási értéke 20%-kal alacsonyabb volt a GIST-es betegek populációjára becsült értékhez képest.

Az étkezés hatásai

Az avapritinib C_{max} és AUC_{inf} értékei 59%-kal, illetve 29%-kal emelkedtek egészséges egyéneknél nagy zsírtartalmú ételek elfogyasztása után (kb. 909 kalória, 58 gramm szénhidrát, 56 gramm zsír és 43 gramm fehérje) adva az avapritinibet, az éjszakai koplalás utáni C_{max} és AUC_{inf} értékekhez viszonyítva.

Eloszlás

Az avapritinib 98,8%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez *in vitro*, és a kötődés nem függ a koncentrációtól. A vér-plazma arány 0,95 volt. Az avapritinib populációra becsült átlagos eloszlási térfogata egyensúlyi állapotban (V_{ss}/F) 1232 l volt 56,8 kg átlagos sovány testtömegnél.

Biotranszformáció

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy az avapritinib oxidatív metabolizmusa túlnyomórészt a CYP3A4 és a CYP3A5 izoenzimeken és kis mértékben a CYP2C9 izoenzimen keresztül történik. A CYP2C9 és a CYP3A relatív hozzájárulása az avapritinib *in vitro* metabolizmusához 15,1%, illetve 84,9% volt. Az M690 glükuronid képződését főleg az UGT1A3 katalizálja.

Az avapritinib körülbelül 310 mg-os (~100 μ Ci) egyszeri adagját követően [14 C] egészséges alanyok esetén az oxidáció, glükuronidáció, oxidatív deamináció és *N*-dealkilezés voltak az elsődleges metabolikus útvonalak. A változatlan formájú avapritinib (49%) és metabolitjai, az M690 (hidroxi-glükuronid; 35%) és az M499 (oxidatív deaminálás; 14%) voltak a fő keringő radioaktív komponensek. Naponta egyszeri 300 mg avapritinib szájon át történő beadását követően az M499 konstitutív enantiomerjeinek, a BLU111207-nek és a BLU111208-nak az egyensúlyi állapotban mért AUC -értékei az avapritinib AUC -értékének körülbelül 35%-át, illetve 42%-át teszik ki. Az avapritinibhez képest ($IC_{50} = 4$ nM), a BLU111207 ($IC_{50} = 41,8$ nM) és a BLU111208 enantiomerek ($IC_{50} = 12,4$ nM) 10,5-ször, illetve 3,1-szer kevésbé hatásosak voltak a KIT D816V ellen *in vitro*.

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy az avapritinib – klinikailag releváns koncentrációkban – a CYP3A közvetlen gátlószere és a CYP3A4-gátló hatása időfüggő (lásd 4.5 pont). Az avapritinib klinikailag releváns koncentrációkban, *in vitro* nem gátolta a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 izoenzimeket.

In vitro, klinikailag releváns koncentrációkban, az avapritinib indukálta a CYP3A-t (lásd 4.5 pont). *In vitro* az avapritinib klinikailag releváns koncentrációkban nem indukálta a CYP1A2 és CYP2B6 izoenzimeket.

Elimináció

GIST-es és AdvSM-es betegekben az AYVAKYT egyszeri adagját követően az avapritinib átlagos plazmaeliminációs felezési ideje 32–57, illetve 20–39 óra volt.

Az avapritinib populációra becsült átlagos látszólagos clearance-e (CL/F) 16 l/h volt GIST esetében. Az avapritinib populációra becsült CL/F értéke AdvSM esetében 21,1 l/h volt a kezelés indításakor, majd az eltelt idő függvényében 16 l/h-ig csökkent 15 nap alatt. A CL/F egyének közötti variabilitása 42% egyensúlyi állapotban.

Az avapritinib körülbelül 310 mg-os (~100 μ Ci) egyszeri adagját követően [14 C] egészséges alanyok esetén a radioaktív dózis 70%-a a széklettel, 18%-a pedig a vizelettel ürült ki. Az avapritinib

változatlan formában, a beadott radioaktív dózis 11%-ának megfelelő mennyiségben a székklettel, 0,23%-ban pedig a vizelettel került kiválasztásra.

Az avapritinib hatása a transzportfehérjékre

In vitro, az avapritinib klinikailag releváns koncentrációban nem szubsztrátja a következőknek: P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K és BSEP.

Az avapritinib a P-gp, a BCRP, a MATE1, a MATE2-K és a BSEP inhibitora *in vitro* (lásd 4.5 pont). *In vitro* az avapritinib nem gátolta az OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 és OCT2 enzimeket klinikailag releváns koncentrációban.

Gyomorsavcsökkentő hatóanyagok

Klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. A gyomorsavcsökkentő szereket szedő GIST-es és ADVSM-es betegek körében végzett populációs és nem kompartmentes farmakokinetikai elemzések alapján elmondható, hogy a gyomorsavcsökkentő szereknek nincs klinikailag jelentős hatása az avapritinib biohasznosulására.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatják, hogy az életkornak (18–90 év), a testtömegnek (40–156 kg), a nemnek és az albuminkoncentrációnak nincs klinikailag jelentős hatása az avapritinib-expozícióra. A protonpumpa-gátlók (proton pump inhibitors, PPI) egyidejű alkalmazásának hatása a biológiai hasznosíthatóságra (F) és a sovány testtömeg hatása a látszólagos központi eloszlási térfogatra (V_c/F) az a két jelentős kovariáns, amelyek az avapritinib-expozícióra kiható tényezőként kerültek azonosításra. A testtömeg alapján a sovány kategóriába (30 kg – 80 kg) tartozás mérsékelt hatást gyakorolt a C_{max} -értékre egyensúlyi állapotban (+/- 5%), míg a PPI-k egyidejű alkalmazása az AUC és a C_{max} ~17%-os csökkenését okozta. Az expozícióra gyakorolt ezen kismértékű hatások a PK-variabilitás (CV: >40%) fényében klinikailag nem jelentősek, és nem várható, hogy a hatásosságot vagy a biztonságosságot befolyásolják. Nem állapítottak meg a faji hovatartozásból eredő jelentős hatást az avapritinib farmakokinetikájára, habár a fekete bőrű (n=26) és az ázsiai (n=25) alanyok alacsony száma korlátozza a rassz alapján levonható következtetéseket.

Májkárosodás

Mivel a máj általi elimináció az avapritinib egyik fő kiválasztási útja, a májkárosodás megnövekedett avapritinib-koncentrációt eredményezhet a plazmában. Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az avapritinib-expozíció hasonló volt 72 enyhe májkárosodásban szenvedő beteg (az összbilirubin a normálérték felső határán [*upper limit of normal*, ULN] belül volt, a GOT pedig meghaladta az ULN-t, vagy az összbilirubin > 1,5-szerese volt a felső határértéknek, bármekkora GOT-érték mellett), 13 közepes fokú májkárosodásban szenvedő beteg (az összbilirubin > 1,5–3,0-szorosa az ULN-értéknek, bármekkora GOT-érték mellett), és 402 normál májműködésű beteg (összbilirubin és GOT az ULN-értéken belül) esetén. Az avapritinib farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén (az összbilirubin szintje a normálérték felső határának > 3,0-szorosa, bármekkora GOT-érték mellett) nem vizsgálták.

Vesekárosodás

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az avapritinib-expozíció hasonló volt 136 enyhe vesekárosodásban szenvedő (CLcr 60–89 ml/perc), 52 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (CLcr 30–59 ml/perc) és 298 normál veseműködésű (CLcr ≥90 ml/perc) beteg esetén, ami arra enged következtetni, hogy enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. Az avapritinib farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban (CLcr 15–29 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben (CLcr <15 ml/perc) szenvedő betegek esetén nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatok

Az avapritinib patkányokkal legfeljebb 6 hónapig, illetve kutyákkal legfeljebb 9 hónapig végzett ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatokban került értékelésre. A kutyáknál előfordult agyvérzések és hypospermatogenesis, továbbá a patkányoknál előfordult petefészek-vérzések nem voltak visszafordíthatóak 2 hónapos felépülési időszakkal.

A kutyák körében végzett, ismételt dózisú vizsgálatok agyvérzésről és a plexus choroideus ödémájáról számoltak be a napi egyszeri 300 mg-os klinikai dózis $\geq 0,4$ -szeresének megfelelő humán expozíció mellett. A patkányok görcsrohamokat mutattak, ami a napi egyszeri 300 mg-os klinikai dózis esetében tapasztalt expozíciónál ≥ 8 -szor magasabb szisztémás expozíciók mellett kialakuló Nav 1.2-gátlás lehetséges következménye. Ez a hatás kutyáknál nem volt megfigyelhető.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Az avapritinib nem volt mutagén *in vitro* a baktériumok reverz mutációs vizsgálatában (Ames-teszt). Pozitív volt az *in vitro* kromoszóma-aberrációs teszt eredménye tenyésztett humán perifériás vér limfocitákon, de negatívak voltak a patkányokban mind a csontvelő mikronukleusz-teszt, mind a kromoszómakárosodás májbeli üstökös vizsgálatainak eredményei, tehát összességében nem volt genotoxikus. Az avapritinibbel összefüggésben nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

A szaporodásra és fejlődésre ható toxicitás

A hím és a nőtény kombinált termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatát patkányokon végezték, orálisan adott 3, 10 és 30 mg/ttkg/nap avapritinib adaggal hím, illetve 3, 10 és 20 mg/ttkg/nap adaggal nőtény egyedeknél. A hím patkányokat 4 héttel a pázás előtt és a pázás során kezelték, a nőtény patkányokat pedig 2 héttel a pázás előtt és a 7. vemhességi napig kezelték. A férfi vagy a női termékenységre gyakorolt hatást nem észleltek. 30 mg/ttkg/nap adag beadása patkányokban a 300 mg dózis melletti humán expozíció körülbelül 9-szeresének megfelelő AUC értéket eredményezett.

Az avapritinib patkányok magfolyadékában a humán plazmában 200 mg-os dózis mellett talált koncentráció legfeljebb 0,5-szeresének megfelelő koncentrációban oszlott el. Nőtény patkányoknál nőtt a beültetés előtti veszteség 20 mg/ttkg/nap (a 200 mg dózis melletti humán expozíció 12,6-szeresének megfelelő) dózis mellett, továbbá nőtt a korai reszorpciós arány a ≥ 10 mg/ttkg (a 200 mg dózis melletti humán expozíció 6,3-szeresének megfelelő) dózis mellett, az életképes embriók számának általános csökkenésével ≥ 10 mg/ttkg dózis mellett. Nőtény patkányoknál a sárgatest tisztas degenerációját és hüvelyi nyálkásodást is megfigyeltek az avapritinib legfeljebb 6 hónapig tartó alkalmazása során, legalább 3 mg/ttkg/nap vagy ennél magasabb adagok mellett (a 200 mg dózis melletti humán expozíció körülbelül 3,0-szeresének megfelelő expozíció az AUC alapján).

Az avapritinib embriotoxikus és teratogén hatásokat mutatott (a magzati testtömeg és életképesség csökkent, valamint a zsigeri és a csontváz-rendellenességek fokozódtak) egy patkányokon végzett embrionális-magzati fejlődési toxicitási vizsgálatban.

Ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatokban csökkent spermiumtermelődést és a here súlycsökkenését figyelték meg hím patkányokban, illetve hypospermatogenezist figyelték meg kutyákban a 200 mg-os humán dózis 1-5-szörösének, illetve 1-szeresének megfelelő avapritinib-expozíció mellett.

Fototoxicitási vizsgálatok

Egy *in vitro*, 3T3 egér fibroblasztokon végzett fototoxicitási vizsgálat, valamint egy pigmentált patkányokon végzett fototoxicitási vizsgálat kimutatta, hogy az avapritinib enyhe fototoxicitási potenciállal rendelkezik.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz

Kopovidon

Kroszkarmellóz-nátrium

Magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

Talkum

Makrogol 3350

Poli(vinil-alkohol)

Titán-dioxid (E171)

Jelölőfesték (csak 100 mg-os, 200 mg-os és 300 mg-os filmtablettáknál)

Sellak bevonat 45% (20% észterezett) etanolban

Brilliantkék FCF (E133)

Titán-dioxid (E171)

Fekete vas-oxid (E172)

Propilénglikol

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

AYVAKYT 25 mg és 50 mg filmtabletta

2 év.

AYVAKYT 100 mg, 200 mg és 300 mg filmtabletta

30 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály indukciós zárófoliával (a hátoldalán hőindukciós cellulózfoliával) ellátott gyermekbiztonsági zárókupakkal (polipropilén) és nedvességmegkötő anyagot tartalmazó tartállyal.

Mindegyik doboz egy tartályt tartalmaz 30 filmtablettával.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Blueprint Medicines (Hollandia) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amszterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

AYVAKYT 25 mg filmdoboz
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg filmdoboz
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg filmdoboz
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg filmdoboz
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg filmdoboz
EU/1/20/1473/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. szeptember 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. július 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amszterdam
Hollandia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

Frissített kockázatkezelési tervet kell benyújtani a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a farmakovigilanciára vagy kockázat minimalizálására irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárt napja
Az avapritinib biztonságosságának és hatásosságának további megerősítése érdekében PDGFRA D842V mutációt hordozó, irrezekábilis vagy metasztatikus GIST-ban szenvedő felnőtt betegek kezelésében, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a BLU-285-1101 vizsgálat eredményeit, amely egy folyamatban lévő, egykarú, nyílt elrendezésű, multikohorsz, I. fázisú, GIST-ban és egyéb relapszusos és refrakter szolid tumorban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálat.	2021. december
Az avapritinib biztonságosságának és hatásosságának további megerősítése érdekében PDGFRA D842V mutációt hordozó, irrezekábilis vagy metasztatikus GIST-ban szenvedő felnőtt betegek kezelésében, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy megfigyeléses biztonságossági és hatásossági vizsgálat eredményeit, amelyet irrezekábilis vagy metasztatikus, PDGFRA D842V-mutáns GIST-ban szenvedő felnőtt betegek körében végeznek.	2027. december

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**25 MG-OS FILMTABLETTÁK DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 25 mg filmtabletta
avapritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta
30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1473/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

AYVAKYT 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE – 25 MG-OS FILMTABLETTA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 25 mg filmtabletta
avapritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta
30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1473/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**50 MG-OS FILMTABLETTÁK DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 50 mg filmtabletta
avapritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta
30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1473/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

AYVAKYT 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE – 50 MG-OS FILMTABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

AYVAKYT 50 mg filmtabletta
avapritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK
10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1473/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

100 MG-OS FILMTABLETTÁK DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

AYVAKYT 100 mg filmtabletta
avapritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1473/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

AYVAKYT 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE – 100 MG-OS FILMTABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

AYVAKYT 100 mg filmtabletta
avapritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1473/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

200 MG-OS FILMTABLETTÁK DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

AYVAKYT 200 mg filmtabletta
avapritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1473/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

AYVAKYT 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE – 200 MG-OS FILMTABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

AYVAKYT 200 mg filmtabletta
avapritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1473/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**300 MG-OS FILMTABLETTA DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 300 mg filmtabletta
avapritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta
30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1473/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

AYVAKYT 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE – 300 MG-OS FILMTABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

AYVAKYT 300 mg filmtabletta
avapritinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1473/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

AYVAKYT 25 mg filmtabletta avapritinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT?

Az AYVAKYT avapritinib hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az AYVAKYT?

Az AYVAKYT felnőttkori agresszív szisztémás masztocitózis (aggressive systemic mastocytosis, ASM), szisztémás masztocitózis, amelyhez hematológiai daganatos betegség társul (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN), vagy hízósejtes leukémia (mast cell leukaemia, MCL) elnevezésű betegségek kezelésére szolgál, legalább egy szisztémás kezelés után. Ezek a betegségek, amelyek során a szervezet túlságosan sok hízósejtet – egyfajta fehérvérsejtet – termel. A tünetek akkor jelentkeznek, amikor túl nagy számú hízósejt kerül be a szervezet különböző szerveibe, úgymint a csontvelőbe, a májba vagy a lépbe. Ezek a hízósejtek ugyanakkor olyan anyagokat bocsátanak ki, mint a hisztamin. Ez különböző általános tüneteket okoz, amelyeket egyrészt megélt a beteg, másrészt az érintett szervek károsodását okozza.

Az ASM, az SM-AHN és az MCL betegségeket együtt előrehaladott szisztémás masztocitózisnak (advanced systemic mastocytosis, AdvSM) nevezzük.

Hogyan működik az AYVAKYT?

Az AYVAKYT a szervezetben található fehérvérjék egy csoportjának, az úgynevezett kinázoknak az aktivitását gátolja. A daganatot alkotó sejtekben általában változások (mutációk) lépnek fel azokban a génekben, amelyek a daganatos sejtek növekedésében és terjedésében részt vevő, meghatározott kinázok előállításában vesznek részt.

Ha tudni szeretné, hogy az AYVAKYT hogyan fejti ki a hatását, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt

Ne szedje az AYVAKYT-et:

- ha allergiás az avapritinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az AYVAKYT szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- **ha érrendszeri aneurizmája** (az ér falának kidudorodásával és meggyengülésével járó betegség) vagy **agyvérzése volt** az elmúlt év során.
- **ha alacsony a vérlemezkeszáma.**

A gyógyszer fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó:

- A következő tünetek léphetnek fel Önnél, mint például **súlyos fejfájás, látásproblémák, súlyos álmoság vagy a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei)**. Ha ezek előfordulnak, azonnal forduljon kezelőorvosához, és ideiglenesen hagyja abba a kezelést. AdvSM-ben szenvedő betegeknél a kezelőorvos értékeli a vérlemezkeszámot a kezelés elkezdése előtt és szükség szerint monitorozza az avapritinib-kezelés közben is.
- Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés **fokozhatja vérzések kockázatát**. Az avapritinib vérzést okozhat az emésztőrendszerben, például a gyomorban, a végbélben vagy a belekben. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha véralvadási problémái voltak vagy vannak, illetve, ha warfarint, fenpropionon vagy más vérhígító gyógyszert szed a vérrögződés megakadályozására. Mielőtt elkezdené az avapritinib alkalmazását, orvosa vérvizsgálatot rendelhet el. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következő tüneteket tapasztalja: véres vagy fekete, szurokszerű széklet, gyomorfájdalom, vér felköhögése/vérhányás.
- Kialakulhat továbbá **memória zavars, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei)**. Az avapritinib néha megváltoztathatja a gondolkodásmódját és azt, hogy hogyan emlékszik dolgokra. Forduljon kezelőorvosához, ha ezeket a tüneteket tapasztalja, vagy ha egy családtagja, az Önt gondozó személy vagy valaki, aki ismeri Önt, észreveszi, hogy kezd feledékennyé vagy zavarttá válni.
- Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során azonnal közölje kezelőorvosával, **ha nagyon gyors testtömeggyarapodást tapasztal, arcán vagy végtagjain duzzanat alakul ki, nehézlégzése van vagy fullad**. Ez a gyógyszer a szervezet vízvisszatartásához (súlyos folyadékfelhalmozódáshoz) vezethet.
- Az avapritinib **szívritmuszavart** okozhat. Kezelőorvosa az avapritinib-kezelés során ezeknek a problémáknak a kivizsgálása céljából különböző vizsgálatokat végezhet el. Mondja el kezelőorvosának, ha szédül, úgy érzi, hogy mindjárt elájul vagy rendellenes szívverést tapasztal ezen gyógyszer szedése során.
- Elképzelhető, hogy **súlyos gyomor- és bélproblémái alakulnak ki (hasmenés, hányinger és hányás)**. Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- **Érzékenyebb lehet a napsugárzásra** ezen gyógyszer szedése során. Fontos, hogy elfedje a napfénynek kitett bőrfelületeket, és használjon magas faktorszámú (SPF) fényvédő krémet.

Az avapritinib szedése során kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog kérni és testtömegét is rendszeresen mérni fogják.

További információkért lásd a 4. pontot.

Gyermekek és serdülők

Az AYVAKYT-et nem vizsgálták 18 évesnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknél. 18 évnél fiatalabb serdülőknek és gyermekeknek ne adja ezt a gyógyszert.

Egyéb gyógyszerek és az AYVAKYT

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az AYVAKYT befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és bizonyos egyéb gyógyszerek befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását.

Az AYVAKYT alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

A következő gyógyszerek képesek fokozni az avapritinib hatásait, és fokozhatják a mellékhatásait:

- boceprevir – hepatitis C-fertőzés kezelésére alkalmazzák;
- kobicisztát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakinavir – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – baktérium okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- itraconazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol – súlyos gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- konivaptán – a vér alacsony nátriumszintjének (hiponatrémia) kezelésére alkalmazzák.

A következő gyógyszerek csökkenteni képesek az avapritinib hatásait:

- rifampicin – tuberkulózis (tüdőgümőkór, tbc) és néhány egyéb baktériumfertőzés kezelésére alkalmazzák;
- karbamazepin, fenitoin, foszfenitoin, primidon, fenobarbitál – epilepszia kezelésére alkalmazzák;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – hangulatzavar kezelésére alkalmazott gyógynövény;
- bozentán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák
- efavirenz és etravirin – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- modafinil – alvási problémák kezelésére alkalmazzák;
- dabrafenib – bizonyos daganatok kezelésére alkalmazzák;
- nafcillin – bizonyos baktériumfertőzések kezelésére alkalmazzák;
- dexametazon – a gyulladás csökkentésére alkalmazzák.

Ez a gyógyszer befolyásolhatja a következő gyógyszerek hatásosságát, vagy fokozhatja azok mellékhatásait:

- alfentanil – a fájdalom kezelésére alkalmazzák műtétek és sebészeti beavatkozások során;
- atazanavir – HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- midazolám – érzéstelenítőként, nyugtatóként vagy szorongás csökkentésére alkalmazzák;
- szimvasztatin – magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák;
- szirolimusz, takrolimus – a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák szervátültetést követően.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

Az AYVAKYT egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Az AYVAKYT-kezelés alatt nem szabad grépfrütlevet inni vagy grépfrútot enni.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve ha feltétlenül szükséges. Kerülje el a teherbeesést az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt, mivel az károsíthatja a magzatot. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel az AYVAKYT terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

A gyógyszerrel történő kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy terhes-e.

A nőknek vagy a nőpartnerrel rendelkező férfiaknak a kezelés során és a kezelés befejezése után még legalább 1 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Beszéljen kezelőorvosával azokról a hatékony fogamzásgátló módszerekről, amelyek az Ön számára megfelelőek lehetnek.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg szoptat vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog. Nem ismert, hogy az AYVAKYT bekerül-e az anyatejbe. Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt és az utolsó adagot követő legalább 2 hétig nem szabad szoptatnia. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy ebben az időszakban mi a legmegfelelőbb módja gyermeke táplálásának.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az AYVAKYT olyan tüneteket okozhat, amelyek befolyásolják koncentrációs és reakcióképességét (lásd 4. pont). Ezért az AYVAKYT befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha ezeket a mellékhatásokat tapasztalja, különösen elővigyázatosnak kell lennie, ha autót vezet vagy gépekkel dolgozik.

Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Milyen hatóanyagtartalmú AYVAKYT-et vegyen be?

A javasolt AYVAKYT adag a betegség súlyosságától függ – lásd az alábbiakban.

Az AYVAKYT különféle hatóanyagtartalmú tabletták formájában áll rendelkezésre. A hatóanyagtartalom 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg vagy 300 mg lehet. A kezelőorvosa fogja önnek javasolni, hogy milyen hatóanyagtartalmú tablettát szedjen és mennyit.

Kezelés AdvSM esetén

A javasolt adag 200 mg, szájon át, naponta egyszer bevéve.

Mellékhatások megjelenése esetén kezelőorvosa megváltoztathatja az adagot, ideiglenesen vagy véglegesen le is állíthatja a kezelést. Ne változtassa meg az adagot, és ne hagyja abba az AYVAKYT szedését, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Az AYVAKYT tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le, éhgyomorral. Az AYVAKYT bevétele előtt legalább 2 óráig, és utána legalább 1 óráig ne egyen.

Ha az AYVAKYT bevétele után hányt, ne vegyen be egy újabb adagot. A következő esedékes időpontban vegye be a következő adagot.

Ha az előírtnál több AYVAKYT-et vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, azonnal beszéljen kezelőorvosával. Lehet, hogy orvosi ellátást kell kapnia.

Ha elfelejtette bevenni az AYVAKYT-et

Ha kihagy egy AYVAKYT adagot, vegye be, amint eszébe jut, kivéve, ha a következő adag bevétele 8 órán belül esedékes. A következő adagot már a szokásos időben vegye be.

Ne vegyen be két adagot 8 órán belül a kihagyott adag pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legsúlyosabb mellékhatások

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli (lásd még a 2. pontot):

- súlyos fejfájás, látászavar, súlyos álmoság, súlyos gyengeség a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei);
- memóriazavar, a memória megváltozása, vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei).

Egyéb mellékhatások lehetnek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- csökkent étvágy
- memóriazavar, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek tudatra gyakorolt hatások)
- hasmenés
- hányinger, öklendezés és hányás
- a hajszín megváltozása
- kiütések
- duzzanat (pl. lábfej, boka, arc, szem, ízület)
- fáradtság
- a vérlemezkeszám csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények, gyakran könnyen történő bevérzésekkel vagy vérzéssel társulva
- vörösvértestek csökkenését (vérszegénység) és fehérvérsejtek csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- fejfájás
- szédülés
- csökkent érzékelés, zsibbadás, bizsergés vagy fokozott érzékenység a fájdalomra a karokban és a lábokban
- vérzés az agyban
- fokozott könnyképződés
- orrvérzés
- légszomj
- gyomorégés
- fokozott folyadékkepződés a hasüregben
- szem-, ajak-, száj-, bőrszárazság
- székrekedés, szélszorulás (bélgázosság)
- alhasi (hasi) fájdalom
- gyomor- és bélrendszeri vérzés
- viszketés
- hajhullás
- fájdalom
- testsúlynövekedés
- a szív elektromos aktivitásának változásai
- bevérzés
- a máj fokozott terhelését és magas bilirubinszintet (a máj által termelt anyag) mutató vérvizsgálati eredmények

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthet):

- folyadékgyülem a szív körül
- vörös vagy viszkető bőr
- károsodott vesefunkciót mutató vérvizsgálati eredmények

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a tartályon sérülés vagy felbontás jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az AYVAKYT?

- A készítmény hatóanyaga az avapritinib. 25 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - A tablettamag a következőket tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (lásd 2. pont „Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz”).
 - A tablettá bevonata a következőket tartalmazza: talkum, makrogol 3350, poli(vinil-alkohol) és titán-dioxid (E171).

Milyen az AYVAKYT külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az AYVAKYT 25 mg filmtabletta kerek, fehér, 5 mm átmérőjű tablettá, egyik oldalán „BLU”, a másik oldalán „25” mélynyomású felirattal.

Az AYVAKYT 30 db filmtablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba. Minden dobozban egy tartály található.

Tartsa a nedvességmegkötő tartályt a tartályban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

AYVAKYT 50 mg filmtabletta avapritinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT?

Az AYVAKYT avapritinib hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az AYVAKYT?

Ez a gyógyszer felnőttkori agresszív szisztémás masztocitózis (aggressive systemic mastocytosis, ASM), szisztémás masztocitózis, amelyhez hematológiai daganatos betegség társul (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN), vagy hízósejtes leukémia (mast cell leukaemia, MCL) elnevezésű betegségek kezelésére szolgál, legalább egy szisztémás kezelés után. Ezek a betegségek, amelyek során a szervezet túlságosan sok hízósejtet – egyfajta fehérvérsejtet – termel. A tünetek akkor jelentkeznek, amikor túl nagy számú hízósejt kerül be a szervezet különféle szerveibe, úgymint a csontvelőbe, a májba vagy a lépbe. Ezek a hízósejtek ugyanakkor olyan anyagokat bocsátanak ki, mint a hisztamin. Ez különféle általános tüneteket okoz, amelyeket egyrészt megél a beteg, másrészt az érintett szervek károsodását okozza.

Az ASM, az SM-AHN és az MCL betegségeket együtt előrehaladott szisztémás masztocitózisnak (advanced systemic mastocytosis, AdvSM) nevezzük.

Hogyan működik az AYVAKYT?

Az AYVAKYT a szervezetben található fehérvérjék egy csoportjának, az úgynevezett kinázoknak az aktivitását gátolja. A daganatot alkotó sejtekben általában változások (mutációk) lépnek fel azokban a

génekben, amelyek a daganatos sejtek növekedésében és terjedésében résztvevő meghatározott kinázok előállításában vesznek részt.

Ha tudni szeretné, hogy az AYVAKYT hogyan fejti ki a hatását, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt

Ne szedje az AYVAKYT-et:

- ha allergiás az avapritinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az AYVAKYT szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **ha érrendszeri aneurizmája** (az ér falának kidudorodásával és meggyengülésével járó betegség) vagy **agyvérzése volt** az elmúlt év során.
- **ha alacsony a vérlemezkeszáma.**

A gyógyszer fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó:

- A következő tünetek léphetnek fel Önél, mint például **súlyos fejfájás, látásproblémák, súlyos álmosság vagy a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei)**. Ha ezek előfordulnak, azonnal forduljon kezelőorvosához, és ideiglenesen hagyja abba a kezelést. AdvSM-ben szenvedő betegeknél a kezelőorvos értékeli a vérlemezkeszámot a kezelés elkezdése előtt és szükség szerint monitorozza az avapritinib-kezelés közben is.
- Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés **fokozhatja vérzések kockázatát..** Az avapritinib vérzést okozhat az emésztőrendszerben, például a gyomorban, a végbélben, a vastagbélben, vagy a belekben, valamint a daganat vérzését is okozhatja. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha véralvadási problémái voltak vagy vannak, illetve, ha warfarint, fenprokumont vagy más vérhígító gyógyszert szed a vérrögképződés megakadályozására. Mielőtt elkezdené az avapritinib alkalmazását, orvosa vérvizsgálatot rendelhet el. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következő tüneteket tapasztalja: véres vagy fekete, szurokszerű széklet, gyomorfájdalom, vér felköhögése/vérhányás.
- Kialakulhat továbbá **memóriazavars, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei)**. Az avapritinib-néha megváltoztathatja a gondolkodásmódját és azt, hogy hogyan emlékszik dolgokra. Forduljon kezelőorvosához, ha ezeket a tüneteket tapasztalja, vagy ha egy családtagja, az Önt gondozó személy vagy valaki, aki ismeri Önt, észreveszi, hogy kezd feledékennyé vagy zavarttá válni.
- Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során azonnal közölje kezelőorvosával, **ha nagyon gyors testtömeggyarapodást tapasztal, arcán vagy végtagjain duzzanat alakul ki, nehézlégzése van vagy fullad.** Ez a gyógyszer a szervezet vízvisszatartásához (súlyos folyadékfelhalmozódáshoz) vezethet.
- Az avapritinib-**szívritmuszavart** okozhat. Kezelőorvosa az avapritinib-kezelés során ezeknek a problémáknak a kivizsgálása céljából különböző vizsgálatokat végezhet el. Mondja el kezelőorvosának, ha szédül, úgy érzi, hogy mindjárt elájul vagy rendellenes szívverést tapasztal ezen gyógyszer szedése során.
- Elképzelhető, hogy **súlyos gyomor- és bélproblémái alakulnak ki (hasmenés, hányinger és hányás)**. Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- **Érzékenyebb lehet a napsugárzásra** ezen gyógyszer szedése során. Fontos, hogy elfedje a napfénynek kitett bőrfelületeket, és használjon magas faktorszámú (SPF) fényvédő krémet.

Az avapritinib-szedése során kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog kérni és testtömegét is rendszeresen mérni fogják.

További információkért lásd a 4. pontot.

Gyermekek és serdülők

Az AYVAKYT-et nem vizsgálták 18 évesnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknél. 18 évnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknek ne adja ezt a gyógyszert.

Egyéb gyógyszerek és az AYVAKYT

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az AYVAKYT befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és bizonyos egyéb gyógyszerek befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását.

Az AYVAKYT alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

A következő gyógyszerek képesek fokozni az avapritinib-hatásait, és fokozhatják a mellékhatásait:

- boceprevir – hepatitis C-fertőzés kezelésére alkalmazzák;
- kobicisztát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakinavir – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – baktérium okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol – súlyos gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- konivaptán – a vér alacsony nátriumszintjének (hiponatrémia) kezelésére alkalmazzák.

A következő gyógyszerek csökkenteni képesek az avapritinib-hatásait:

- rifampicin – tuberkulózis (tüdőgümőkór, tbc) és néhány egyéb baktériumfertőzés kezelésére alkalmazzák;
- karbamazepin, fenitoin, foszfenitoin, primidon, fenobarbitál – epilepszia kezelésére alkalmazzák;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – hangulatzavar kezelésére alkalmazott gyógynövény;
- bozentán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák
- efavirenz és etravirin – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- modafinil – alvási problémák kezelésére alkalmazzák;
- dabrafenib – bizonyos daganatok kezelésére alkalmazzák;
- nafcillin – bizonyos baktériumfertőzések kezelésére alkalmazzák;
- dexametazon – a gyulladás csökkentésére alkalmazzák.

Ez a gyógyszer befolyásolhatja a következő gyógyszerek hatásosságát, vagy fokozhatja azok mellékhatásait:

- alfentanil – a fájdalom kezelésére alkalmazzák műtétek és sebészeti beavatkozások során;
- atazanavir – HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- midazolám – érzéstelenítőként, nyugtatóként vagy szorongás csökkentésére alkalmazzák;
- szimvasztatin – magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák;
- sziirolimusz, takrolimusz – a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák szervátültetést követően.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

Az AYVAKYT egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Az AYVAKYT-kezelés alatt nem szabad grépfrütlevet inni vagy grépfrútot enni.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve ha feltétlenül szükséges. Kerülje el a teherbeesést az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt, mivel az károsíthatja a magzatot. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel az AYVAKYT terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

A gyógyszerrel történő kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy terhes-e.

A nőknek vagy a nőpartnerrel rendelkező férfiaknak a kezelés során és a kezelés befejezése után még legalább 1 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Beszéljen kezelőorvosával azokról a hatékony fogamzásgátló módszerekről, amelyek az Ön számára megfelelőek lehetnek.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg szoptat vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog. Nem ismert, hogy az AYVAKYT bekerül-e az anyatejbe. Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt és az utolsó adagot követő legalább 2 hétig nem szabad szoptatnia. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy ebben az időszakban mi a legmegfelelőbb módja gyermeke táplálásának.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az AYVAKYT olyan tüneteket okozhat, amelyek befolyásolják koncentrációs és reakcióképességét (lásd 4. pont). Ezért az AYVAKYT befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha ezeket a mellékhatásokat tapasztalja, különösen elővigyázatosnak kell lennie, ha autót vezet vagy gépekkel dolgozik.

Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Milyen hatóanyagtartalmú AYVAKYT-et vegyen be?

A javasolt AYVAKYT adag a betegség súlyosságától függ – lásd az alábbiakban.

Az AYVAKYT különféle hatóanyagtartalmú tabletták formájában áll rendelkezésre. A hatóanyagtartalom 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, vagy 300 mg lehet. A kezelőorvosa fogja önnek javasolni, hogy milyen hatóanyagtartalmú tablettát szedjen és mennyit?

Kezelés AdvSM esetén

A javasolt adag 200 mg, szájon át naponta egyszer bevéve.

Mellékhatások megjelenése esetén kezelőorvosa megváltoztathatja az adagot, ideiglenesen vagy véglegesen le is állíthatja a kezelést. Ne változtassa meg az adagot, és ne hagyja abba az AYVAKYT szedését, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Az AYVAKYT tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le éhgyomorral. Az AYVAKYT bevétele előtt legalább 2 óráig, és utána legalább 1 óráig ne egyen.

Ha az AYVAKYT bevétele után hányt, ne vegyen be egy újabb adagot. A következő esedékes időpontban vegye be a következő adagot.

Ha az előírtnál több AYVAKYT-et vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, azonnal beszéljen kezelőorvosával. Lehet, hogy orvosi ellátást kell kapnia.

Ha elfelejtette bevenni az AYVAKYT-et

Ha kihagy egy AYVAKYT adagot, vegye be, amint eszébe jut, kivéve, ha a következő adag bevétele 8 órán belül esedékes. A következő adagot már a szokásos időben vegye be. Ne vegyen be két adagot 8 órán belül a kihagyott adag pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legsúlyosabb mellékhatások

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli (lásd még a 2. pontot):

- súlyos fejfájás, látászavar, súlyos álmoság, súlyos gyengeség a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei);
- memóriazavar, a memória megváltozása, vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei).

Egyéb mellékhatások lehetnek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- csökkent étvágy
- memóriazavar, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek tudatra gyakorolt hatások)
- hasmenés
- hányinger, öklendezés és hányás
- a hajszín megváltozása
- duzzanat (pl. lábfej, boka, arc, szem, ízület)
- fáradtság
- a vérlemezkeszám csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények, gyakran könnyen történő bevérzésekkel vagy vérzéssel társulva
- vörösvértestek csökkenését (vérszegénység) és fehérvérsejtek csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- fejfájás
- szédülés
- csökkent érzékelés, zsibbadás, bizsergés vagy fokozott érzékenység a fájdalomra a karokban és a lábakban
- vérzés az agyban
- fokozott könnyképződés
- orrvérzés
- légszomj
- gyomorégés
- fokozott folyadékképződés a hasüregben
- szem-, ajak-, száj-, bőrszárazság
- székrekedés, szélszorulás (bélgázosság)
- alhasi (hasi) fájdalom
- gyomor- és bélrendszeri vérzés
- viszketés
- hajhullás
- ájdalom
- testsúlynövekedés
- a szív elektromos aktivitásának változásai
- bevérzés
- a máj fokozott terhelését és magas bilirubinszintet (a máj által termelt anyag) mutató vérvizsgálati eredmények

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthet):

- folyadékgyülem a szív körül
- vörös vagy viszkető bőr
- károsodott vesefunkciót mutató vérvizsgálati eredmények

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a tartályon sérülés vagy felbontás jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az AYVAKYT?

- A készítmény hatóanyaga az avapritinib. 50 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - A tablettamag a következőket tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (lásd 2. pont „Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz”).
 - A tablettá bevonata a következőket tartalmazza: talkum, makrogol 3350, poli(vinil-alkohol) és titán-dioxid (E171).

Milyen az AYVAKYT külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az AYVAKYT 50 mg filmtabletta kerek, fehér, 6 mm átmérőjű tablettá, egyik oldalán „BLU”, a másik oldalán „50” mélynyomású felirattal.

Az AYVAKYT 30 db filmtablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba. Minden dobozban egy tartály található.

Tartsa a nedvességmegkötő tartályt a tartályban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

AYVAKYT 100 mg filmtabletta avapritinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT?

Az AYVAKYT avapritinib hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az AYVAKYT?

Az AYVAKYT felnőttekben használatos a következő betegségek kezelésére:

- Ezt a gyógyszert egy felnőttkori emésztőrendszeri daganat, a gasztrointesztinális sztróma tumor (GIST) elnevezésű betegség kezelésére alkalmazzák, ha az műtéttel nem kezelhető (irreszekábilis) vagy a test más részeire áttért (metasztatikus, áttétet adó), valamint specifikus mutációt (D842V) tartalmaz a vérlemezke eredetű növekedési faktor alfa (PDGFRA) protein kináz génjében.
- Ez a gyógyszer a felnőttkori agresszív, szisztémás mastocitózis (ASM), szisztémás masztocitózis, amelyhez hematológiai daganatos betegség társul (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm SM-AHN) vagy hízósejtes leukémia (mast cell leukaemia, MCL) elnevezésű betegségek kezelésére szolgál, legalább egy szisztémás kezelés után. Ezekben a betegségekben a szervezet túlságosan sok hízósejtet – egyfajta fehérvérsejtet – termel. A tünetek akkor jelentkeznek, amikor túl nagy számú hízósejt kerül be a szervezet különböző szerveibe, úgymint a csontvelőbe, a májba vagy a lépbe. Ezek a hízósejtek ugyanakkor olyan anyagokat bocsátanak ki, mint a hisztamin Ez különféle általános tüneteket okoz, amelyeket egyrészt megél a beteg, másrészt az érintett szervek károsodását okozza. Az ASM, az SM-AHN és a MCL betegségeket együtt előrehaladott szisztémás masztocitózisnak (advanced systemic mastocytosis, AdvSM) nevezzük.

Hogyan működik az AYVAKYT?

Az AYVAKYT a szervezetben található fehérvék egy csoportjának, az úgynevezett kinázoknak az aktivitását gátolja. Az AdvSM betegeknél a hízóssejt vagy a daganatot alkotó sejtekben általában változások (mutációk) lépnek fel azokban a génekben, amelyek ezeknek a sejteknek, vagy a daganatos sejtek növekedésében és terjedésében résztvevő meghatározott kinázok előállításában vesznek részt.

Ha tudni szeretné, hogy az AYVAKYT hogyan fejti ki a hatását, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt

Ne szedje az AYVAKYT-et:

- ha allergiás az avapritinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az AYVAKYT szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **ha érrendszeri aneurizmája** (az ér falának kidudorodásával és meggyengülésével járó betegség) vagy **agyvérzése volt** az elmúlt év során.
- **ha alacsony a vérlemezkeszáma.**

A gyógyszer fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó:

- A következő tünetek léphetnek fel Önél, mint például **súlyos fejfájás, látásproblémák, súlyos álmoság vagy a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei)**. Ha ezek előfordulnak, azonnal forduljon kezelőorvosához, és ideiglenesen hagyja abba a kezelést. AdvSM-ben szenvedő betegeknél a kezelőorvos értékeli a vérlemezkeszámot a kezelés elkezdése előtt és szükség szerint monitorozza az avapritinib-kezelés közben is.
- Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés **fokozhatja vérzések kockázatát**. Az avapritinib vérzést okozhat az emésztőrendszerben, például a gyomorban, a végbélben vagy a belekben. GIST-ben szenvedő betegeknél az avapritinib vérzést okozhat a májban, valamint a daganat vérzését is okozhatja. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérzési problémái voltak vagy vannak, illetve, ha warfarint, fenpropumont vagy más vérhígító gyógyszert szed a vérrögképződés megakadályozására. Mielőtt elkezdené az avapritinib-alkalmazását, orvosa vérvizsgálatot rendelhet el. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következő tüneteket tapasztalja: véres vagy fekete, szurokszerű széklet, gyomorfájdalom, vér felköhögése/vérhányás.
- Kialakulhat továbbá **memóriazavars, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei)**. Az avapritinib néha megváltoztathatja a gondolkodásmódját és azt, hogy hogyan emlékszik dolgokra. Forduljon kezelőorvosához, ha ezeket a tüneteket tapasztalja, vagy ha egy családtagja, az Önt gondozó személy vagy valaki, aki ismeri Önt, észreveszi, hogy kezd feledékennyé vagy zavarttá válni.
- Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során azonnal közölje kezelőorvosával, **ha nagyon gyors testtömeggyarapodást tapasztal, arcán vagy végtagjain duzzanat alakul ki, nehézlégzése van vagy fullad**. Ez a gyógyszer a szervezet vízvisszatartásához (súlyos folyadékfelhalmozódáshoz) vezethet.
- Az avapritinib-**szívritmuszavart** okozhat. Kezelőorvosa az avapritinib-kezelés során ezeknek a problémáknak a kivizsgálása céljából különböző vizsgálatokat végezhet el. Mondja el kezelőorvosának, ha szédül, úgy érzi, hogy mindjárt elájul vagy rendellenes szívverést tapasztal ezen gyógyszer szedése során.
- Elképzelhető, hogy **súlyos gyomor- és bélproblémái alakulnak ki (hasmenés, hányinger és hányás)**. Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- **Érzékenyebb lehet a napsugárzásra** ezen gyógyszer szedése során. Fontos, hogy elfedje a napfénynek kitett bőrfelületeket, és használjon magas faktorszámú (SPF) fényvédő krémet.

Az avapritinib-szedése során kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog kérni és testtömegét is rendszeresen mérni fogják.

További információkért lásd a 4. pontot.

Gyermekek és serdülők

Az AYVAKYT-et nem vizsgálták 18 évesnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknél. 18 évnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknek ne adja ezt a gyógyszert.

Egyéb gyógyszerek és az AYVAKYT

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az AYVAKYT befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és bizonyos egyéb gyógyszerek befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását.

Az AYVAKYT alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

A következő gyógyszerek képesek fokozni az avapritinib-hatásait, és fokozhatják a mellékhatásait:

- boceprevir – hepatitis C-fertőzés kezelésére alkalmazzák;
- kobicisztát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakinavir – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – baktérium okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol – súlyos gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- konivaptán – a vér alacsony nátriumszintjének (hiponatrémia) kezelésére alkalmazzák.

A következő gyógyszerek csökkenteni képesek az avapritinib-hatásait:

- rifampicin – tuberkulózis (tüdőgümőkór, tbc) és néhány egyéb baktériumfertőzés kezelésére alkalmazzák;
- karbamazepin, fenitoin, foszfenitoin, primidon, fenobarbitál – epilepszia kezelésére alkalmazzák;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – hangulatzavar kezelésére alkalmazott gyógynövény;
- bozentán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák
- efavirenz és etravirin – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- modafinil – alvási rendellenességek kezelésére alkalmazzák;
- dabrafenib – bizonyos daganatok kezelésére alkalmazzák;
- nafcillin – bizonyos baktériumfertőzések kezelésére alkalmazzák;
- dexametazon – a gyulladás csökkentésére alkalmazzák.

Ez a gyógyszer befolyásolhatja a következő gyógyszerek hatásosságát, vagy fokozhatja azok mellékhatásait:

- alfentanil – a fájdalom kezelésére alkalmazzák műtétek és sebészeti beavatkozások során;
- atazanavir – HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- midazolám – érzéstelenítőként, nyugtatóként vagy szorongás csökkentésére alkalmazzák;
- szimvasztatin – magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák;
- szivrolimusz, takrolimusz – a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák szervátültetést követően.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

Az AYVAKYT egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Az AYVAKYT-kezelés alatt nem szabad grépfrütlevelet inni vagy grépfrútot enni.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve ha feltétlenül szükséges. Kerülje el a teherbeesést az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt, mivel az károsíthatja a magzatot. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel az AYVAKYT terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

A gyógyszerrel történő kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy terhes-e.

A nőknek vagy a nőpartnerrel rendelkező férfiaknak a kezelés során és a kezelés befejezése után még legalább 1 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Beszéljen kezelőorvosával azokról a hatékony fogamzásgátló módszerekről, amelyek az Ön számára megfelelőek lehetnek.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg szoptat vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog. Nem ismert, hogy az AYVAKYT bekerül-e az anyatejbe. Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt és az utolsó adagot követő legalább 2 hétig nem szabad szoptatnia. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy ebben az időszakban mi a legmegfelelőbb módja gyermeke táplálásának.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az AYVAKYT olyan tüneteket okozhat, amelyek befolyásolják koncentrációs és reakcióképességét (lásd 4. pont). Ezért az AYVAKYT befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha ezeket a mellékhatásokat tapasztalja, különösen elővigyázatosnak kell lennie, ha autót vezet vagy gépekkel dolgozik.

Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Milyen hatóanyagtartalmú AYVAKYT-et vegyen be?

A javasolt AYVAKYT adag a betegség súlyosságától függ – lásd az alábbiakban.

Az AYVAKYT különféle hatóanyagtartalmú tabletták formájában áll rendelkezésre. A hatóanyagtartalom 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, vagy 300 mg lehet. A kezelőorvosa fogja önnek javasolni, hogy milyen hatóanyagtartalmú tablettát szedjen és mennyit.

Kezelés GIST esetén

A javasolt adag 300 mg, szájon át naponta egyszer bevéve.

Kezelés AdvSM esetén

A javasolt adag 200 mg, szájon át naponta egyszer bevéve.

Mellékhatások megjelenése esetén kezelőorvosa megváltoztathatja az adagot, ideiglenesen vagy véglegesen le is állíthatja a kezelést. Ne változtassa meg az adagot, és ne hagyja abba az AYVAKYT szedését, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Az AYVAKYT tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le éhgyomorra. Az AYVAKYT bevétele előtt legalább 2 óráig, és utána legalább 1 óráig ne egyen.

Ha az AYVAKYT bevétele után hányt, ne vegyen be egy újabb adagot. A következő esedékes időpontban vegye be a következő adagot.

Ha az előírtnál több AYVAKYT-et vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, azonnal beszéljen kezelőorvosával. Lehet, hogy orvosi ellátást kell kapnia.

Ha elfelejtette bevenni az AYVAKYT-et

Ha kihagy egy AYVAKYT adagot, vegye be, amint eszébe jut, kivéve, ha a következő adag bevételé 8 órán belül esedékes. A következő adagot már a szokásos időben vegye be.

Ne vegyen be két adagot 8 órán belül a kihagyott adag pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legsúlyosabb mellékhatások

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli (lásd még a 2. pontot):

- súlyos fejfájás, látászavar, súlyos álmoság, súlyos gyengeség a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei);
- memóriazavar, a memória megváltozása, vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei).

Egyéb mellékhatások lehetnek GIST-ben szenvedő betegekben:

Nagyon gyakori (10 beteg több mint 1-et érinthet):

- csökkent étvágy
- memóriazavar, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek tudatra gyakorolt hatások)
- szédülés
- megváltozott ízérzés
- fokozott könnytermelés
- hasi fájdalom
- hányinger, öklendezés és hányás
- hasmenés
- a szemet, az ajkakát, a szájüreget és a bőrt érintő szárazság
- gyomorégés
- a hajszín megváltozása
- kiütések
- duzzanat (pl. lábfej, boka, arc, szem, ízület)
- fáradtság
- a vörösvértestek (vérszegénység) és a fehérvérsejtek számának csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények
- a máj fokozott terhelését és magas bilirubinszintet (a máj által termelt anyag) mutató vérvizsgálati eredmények

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- vörös vagy fájdalmas szem, homályos látás
- kiszáradás
- alacsony véralbuminszint
- depresszió
- szorongás
- elalvási problémák (álmatlanság)
- vérzés az agyban
- csökkent érzékelés, zsibbadás, bizsergés vagy fokozott érzékenység a fájdalomra a karokban és a lábokban
- gyengeség vagy szokatlan álmoság érzése
- beszédzavar vagy rekedt hang
- mozgási rendellenesség
- fejfájás
- tremor
- szem bevérvése
- fokozott fényérzékenység
- emelkedett vérnyomás

- légszomj
- orrdugulás
- köhögés, a köpetképződéssel járó köhögést is beleértve
- gyomor- és bérendszeri vérzés
- megnövekedett folyadékmennyiség a hasüregben
- székrekedés, szélszorulás (bélgázosság)
- nyelési nehézség
- szájúregi, ajak- vagy nyelvfájdalom, szájpenész
- fokozott nyáltermelés
- vörös vagy viszkető bőr
- a bőr elszíneződése
- hajhullás
- fájdalom
- izomgörcsök
- véres vizelet
- láz vagy általános rossz közérzet
- a szív elektromos aktivitásának változásai
- testtömeg-gyarapodás vagy -csökkenés
- alacsony vérlemezkeszámot mutató vérvizsgálati eredmények, amelyekhez gyakran társul könnyen történő bevérzés vagy vérzés
- megváltozott ásványianyagszintet mutató vérvizsgálati eredmények
- csökkent veseműködést mutató vérvizsgálati eredmények
- az izom fokozott lebontását mutató vérvizsgálati eredmények

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthet):

- a tumor vérzése
- folyadékgyülem a szív körül
- a máj vérzése

Egyéb mellékhatások lehetnek AdvSM-ben szenvedő betegekben:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- csökkent étvágy
- memóriazavar, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek tudatra gyakorolt hatások)
- hasmenés
- hányinger, öklendezés és hányás
- a hajszín megváltozása
- duzzanat (pl. lábfej, boka, arc, szem, ízület)
- fáradtság
- a vérlemezkeszám csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények, gyakran könnyen történő bevérzésekkel vagy vérzéssel társulva
- a vörösvértestek (vérszegénység) és a fehérvérsejtek számának csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- fejfájás
- szédülés
- csökkent érzékelés, zsibbadás, bizsergés vagy fokozott érzékenység a fájdalomra a karokban és a lábokban
- vérzés az agyban
- fokozott könnyképződés
- orrvérzés
- légszomj
- gyomorégés
- megnövekedett folyadékmennyiség a hasüregben
- szem-, ajak-, száj-, és bőrszárazság
- székrekedés, szélszorulás (bélgázosság)
- hasi fájdalom

- gyomor- és bélrendszeri vérzés
- viszketés
- hajhullás
- fájdalom
- testtömeg-gyarapodás
- a szív elektromos aktivitásának változásai
- bevérzés
- a máj fokozott terhelését és magas bilirubinszintet (a máj által termelt anyag) mutató vérvizsgálati eredmények

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthet):

- folyadékgyülem a szív körül
- vörös vagy viszkető bőr
- károsodott vesefunkciót mutató vérvizsgálati eredmények

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a tartályon sérülés vagy felbontás jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az AYVAKYT?

- A készítmény hatóanyaga az avapritinib. 100 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - A tablettamag mag a következőket tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (lásd 2. pont „Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz”).
 - A tablettá bevonata a következőket tartalmazza: talkum, makrogol 3350, poli(vinil-alkohol) és titán-dioxid (E171).
 - A jelölőfesték a következőket tartalmazza: sellak bevonat 45% (20% észterezett) etanolban, Brilliant blue FCF (E133), titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172) és propilén-glikol.

Milyen az AYVAKYT külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az AYVAKYT 100 mg filmtabletta kerek, fehér, 9 mm átmérőjű tabletták, egyik oldalán „BLU”, a másik oldalán „100” nyomtatott felirattal.

Az AYVAKYT 30 db filmtablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba. Minden dobozban egy tartály található.

Tartsa a nedvességmegkötő tartályt a tartályban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

AYVAKYT 200 mg filmtabletta avapritinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT?

Az AYVAKYT avapritinib hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az AYVAKYT?

Az AYVAKYT felnőttekben használatos a következő betegségek kezelésére:

- Ezt a gyógyszert egy felnőttkori emésztőrendszeri daganat, a gasztrointesztinális sztróma tumor (GIST) elnevezésű betegség kezelésére alkalmazzák, ha az műtéttel nem kezelhető (irreszekábilis) vagy a test más részeire áttért (metasztatikus, áttétet adó), valamint specifikus mutációt (D842V) tartalmaz a vérlemezke eredetű növekedési faktor receptor alfa (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) protein kináz génjében.
- Ez a gyógyszer a felnőttkori agresszív, szisztémás mastocitózis (ASM), szisztémás masztocitózis, amelyhez hematológiai daganatos betegség társul (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm SM-AHN) vagy hízósejtes leukémia (mast cell leukaemia, MCL) elnevezésű betegségek kezelésére szolgál, legalább egy szisztémás kezelés után. Ezekben a betegségekben a szervezet túlságosan sok hízósejtet – egyfajta fehérvérsejtet – termel. A tünetek akkor jelentkeznek, amikor túl nagy számú hízósejt kerül be a szervezet különféle szerveibe, úgymint a csontvelőbe, a májba vagy a lépbe. Ezek a hízósejtek ugyanakkor olyan anyagokat bocsátanak ki, mint a hisztamin. Ez különféle általános tüneteket okoz, amelyeket egyrészt megél a beteg, másrészt az érintett szervek károsodását okozza.

Az ASM, az SM-AHN és a MCL betegségeket együtt előrehaladott szisztémás masztocitózissnak (advanced systemic mastocytosis, AdvSM) nevezzük.

Hogyan működik az AYVAKYT?

Az AYVAKYT a szervezetben található fehérjék egy csoportjának, az úgynevezett kinázoknak az aktivitását gátolja. Az AdvSM-ben szenvedő betegeknél a hízósejtekben vagy a daganatot alkotó sejtekben általában változások (mutációk) lépnek fel azokban a génekben, amelyek ezeknek a sejteknek vagy a daganatos sejteknek a növekedésében és terjedésében részt vevő meghatározott kinázok előállításában vesznek részt.

Ha tudni szeretné, hogy az AYVAKYT hogyan fejti ki a hatását, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt

Ne szedje az AYVAKYT-et:

- ha allergiás az avapritinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az AYVAKYT szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **ha érrendszeri aneurizmája** (az ér falának kidudorodásával és meggyengülésével járó betegség) vagy **agyvérzése volt** az elmúlt év során.
- **ha alacsony a vérlemezkeszáma.**

A gyógyszer fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó:

- A következő tünetek léphetnek fel Önénél, mint például **súlyos fejfájás, látásproblémák, súlyos álmoság vagy a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei)**. Ha ezek előfordulnak, azonnal forduljon kezelőorvosához, és ideiglenesen hagyja abba a kezelést. AdvSM-ben szenvedő betegeknél a kezelőorvos értékeli a vérlemezkeszámot a kezelés elkezdése előtt és szükség szerint monitorozza az avapritinib-kezelés közben is.
- Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés **fokozhatja vérzések kockázatát**. Az avapritinib vérzést okozhat az emésztőrendszerben, például a gyomorban, a végbélben vagy a belekben. GIST-ben szenvedő betegeknél az avapritinib vérzést okozhat a májban, valamint a daganat vérzését is okozhatja. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha véralvadási problémái voltak vagy vannak, illetve, ha warfarint, fenpropionon vagy más vérhígító gyógyszert szed a vérrögképződés megakadályozására. Mielőtt elkezdené az avapritinib-alkalmazását, orvosa vérvizsgálatot rendelhet el. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következő tüneteket tapasztalja: véres vagy fekete, szurokszerű széklet, gyomorfájdalom, vér felköhögése/vérhányás.
- Kialakulhat továbbá **memóriavesztés, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei)**. Az avapritinib_néha megváltoztathatja a gondolkodásmódját és azt, hogy hogyan emlékszik dolgokra. Forduljon kezelőorvosához, ha ezeket a tüneteket tapasztalja, vagy ha egy családtagja, az Önt gondozó személy vagy valaki, aki ismeri Önt, észreveszi, hogy kezd feledékennyé vagy zavarttá válni.
- Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során azonnal közölje kezelőorvosával, **ha nagyon gyors testtömeggyarapodást tapasztal, arcán vagy végtagjain duzzanat alakul ki, nehézlégzése van vagy fullad**. Ez a gyógyszer a szervezet vízvisszatartásához (súlyos folyadékfelhalmozódáshoz) vezethet.
- Az avapritinib_szívritmuszavart okozhat. Kezelőorvosa az avapritinib-kezelés során ezeknek a problémáknak a kivizsgálása céljából különböző vizsgálatokat végezhet el. Mondja el kezelőorvosának, ha szédül, úgy érzi, hogy mindjárt elájul vagy rendellenes szívverést tapasztal ezen gyógyszer szedése során.
- Elképzelhető, hogy **súlyos gyomor- és bélproblémái alakulnak ki (hasmenés, hányinger és hányás)**. Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- **Érzékenyebb lehet a napsugárzásra** ezen gyógyszer szedése során. Fontos, hogy elfedje a napfénynek kitett bőrfelületeket, és használjon magas faktorszámú (SPF) fényvédő krémet.

Az avapritinib-szedése során kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog kérni és testtömegét is rendszeresen mérni fogják.

További információkért lásd a 4. pontot.

Gyermekek és serdülők

Az AYVAKYT-et nem vizsgálták 18 évesnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknél. 18 évnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknek ne adja ezt a gyógyszert.

Egyéb gyógyszerek és az AYVAKYT

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az AYVAKYT befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és bizonyos egyéb gyógyszerek befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását.

Az AYVAKYT alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

A következő gyógyszerek képesek fokozni az avapritinib-hatásait, és fokozhatják a mellékhatásait:

- boceprevir – hepatitis C-fertőzés kezelésére alkalmazzák;
- kobicisztát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakinavir – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – baktérium okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- itraconazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol – súlyos gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- konivaptán – a vér alacsony nátriumszintjének (hiponatrémia) kezelésére alkalmazzák.

A következő gyógyszerek csökkenteni képesek az avapritinib-hatásait:

- rifampicin – tuberkulózis (tüdőgümőkór, tbc) és néhány egyéb baktériumfertőzés kezelésére alkalmazzák;
- karbamazepin, fenitoin, foszfenitoin, primidon, fenobarbitál – epilepszia kezelésére alkalmazzák;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – hangulatzavar kezelésére alkalmazott gyógynövény;
- bozentán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák
- efavirenz és etravirin – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- modafinil – alvási problémák kezelésére alkalmazzák;
- dabrafenib – bizonyos daganatok kezelésére alkalmazzák;
- nafcillin – bizonyos baktériumfertőzések kezelésére alkalmazzák;
- dexametazon – a gyulladás csökkentésére alkalmazzák.

Ez a gyógyszer befolyásolhatja a következő gyógyszerek hatásosságát, vagy fokozhatja azok mellékhatásait:

- alfentanil – a fájdalom kezelésére alkalmazzák műtétek és sebészeti beavatkozások során;
- atazanavir – HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- midazolám – érzéstelenítőként, nyugtatóként vagy szorongás csökkentésére alkalmazzák;
- szimvasztatin – magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák;
- sziirolimusz, takrolimusz – a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák szervátültetést követően.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

AYVAKYT egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Az AYVAKYT-kezelés alatt nem szabad grépfrütlevet inni vagy grépfrútot enni.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve ha feltétlenül szükséges. Kerülje el a teherbeesést ezzel a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt, mivel az károsíthatja a magzatot. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel az AYVAKYT terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

A gyógyszerrel történő kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy terhes-e.

A nőknek vagy a nőpartnerrel rendelkező férfiaknak a kezelés során és a kezelés befejezése után még legalább 1 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Beszéljen kezelőorvosával azokról a hatékony fogamzásgátló módszerekről, amelyek az Ön számára megfelelőek lehetnek.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg szoptat vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog. Nem ismert, hogy az AYVAKYT bekerül-e az anyatejbe. Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt és az utolsó adagot követő legalább 2 hétig nem szabad szoptatnia. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy ebben az időszakban mi a legmegfelelőbb módja gyermeke táplálásának.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az AYVAKYT olyan tüneteket okozhat, amelyek befolyásolják koncentrációs és reakcióképességét (lásd 4. pont). Ezért az AYVAKYT befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha ezeket a mellékhatásokat tapasztalja, különösen elővigyázatosnak kell lennie, ha autót vezet vagy gépekkel dolgozik.

Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Milyen hatóanyagtartalmú AYVAKYT-et vegyen be?

A javasolt AYVAKYT adag a betegség súlyosságától függ – lásd az alábbiakban.

Az AYVAKYT különféle hatóanyagtartalmú tabletták formájában áll rendelkezésre. A hatóanyagtartalom 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, vagy 300 mg lehet. A kezelőorvosa fogja önnek javasolni, hogy milyen hatóanyagtartalmú tablettát szedjen és mennyit.

Kezelés GIST esetén

A javasolt adag 300 mg, szájon át naponta egyszer bevéve.

Kezelés AdvSM esetén

A javasolt adag 200 mg, szájon át naponta egyszer bevéve.

Mellékhatások megjelenése esetén kezelőorvosa megváltoztathatja az adagot, ideiglenesen vagy véglegesen le is állíthatja a kezelést. Ne változtassa meg az adagot, és ne hagyja abba az AYVAKYT szedését, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Az AYVAKYT tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le éhgyomorral. Az AYVAKYT bevétele előtt legalább 2 óráig, és utána legalább 1 óráig ne egyen.

Ha az AYVAKYT bevétele után hányt, ne vegyen be egy újabb adagot. A következő esedékes időpontban vegye be a következő adagot.

Ha az előírtnál több AYVAKYT-et vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, azonnal beszéljen kezelőorvosával. Lehet, hogy orvosi ellátást kell kapnia.

Ha elfelejtette bevenni az AYVAKYT-et

Ha kihagy egy AYVAKYT adagot, vegye be, amint eszébe jut, kivéve, ha a következő adag bevétele 8 órán belül esedékes. A következő adagot már a szokásos időben vegye be. Ne vegyen be két adagot 8 órán belül a kihagyott adag pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legsúlyosabb mellékhatások

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli (lásd még a 2. pontot):

- súlyos fejfájás, látászavar, súlyos álmoság, súlyos gyengeség a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei);
- memóriazavar, a memória megváltozása, vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei).

Egyéb mellékhatások lehetnek GIST-ben szenvedő betegekben:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- csökkent étvágy
- memóriazavar, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek tudatra gyakorolt hatások)
- szédülés
- megváltozott ízérzés
- fokozott könnytermelés
- hasi fájdalom
- hányinger, öklendezés és hányás
- hasmenés
- a szemet, az ajkakat, a szájüreget és a bőrt érintő szárazság
- gyomorégés
- a hajszín megváltozása
- kiütések
- duzzanat (pl. lábfej, boka, arc, szem, ízület)
- fáradtság
- a vörösvértestek (vérszegénység) és a fehérvérsejtek számának csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények
- a máj fokozott terhelését és magas bilirubinszintet (a máj által termelt anyag) mutató vérvizsgálati eredmények

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- vörös vagy fájdalmas szem, homályos látás
- kiszáradás
- alacsony véralbuminszint
- depresszió
- szorongás
- elalvási problémák (álmatlanság)
- vérzés az agyban
- csökkent érzékelés, zsibbadás, bizsergés vagy fokozott érzékenység a fájdalomra a karokban és a lábokban
- gyengeség vagy szokatlan álmoság érzése
- beszédzavar vagy rekedt hang
- mozgási rendellenesség
- fejfájás

- tremor
- szem bevézése
- fokozott fényérzékenység
- emelkedett vérnyomás
- légszomj
- orrdugulás
- köhögés, a köpetképződéssel járó köhögést is beleértve
- gyomor- és bélrendszeri vérzés
- megnövekedett folyadékmennyiség a hasüregben
- székrekedés, puffadás (bélgázosság)
- nyelési nehézség
- szájiüregi, ajak- vagy nyelv fájdalom, szájpenész
- fokozott nyáltermelődés
- vörös vagy viszkető bőr
- a bőr elszíneződése
- hajhullás
- fájdalom
- izomgörcsök
- véres vizelet
- láz vagy általános rossz közérzet
- a szív elektromos aktivitásának változásai
- testtömeg-gyarapodás vagy -csökkenés
- alacsony vérlemezkeszámot mutató vérvizsgálati eredmények, amelyekhez gyakran társul fokozott véraláfutás- vagy vérzéshajlam
- megváltozott ásványianyagszintet mutató vérvizsgálati eredmények
- csökkent veseműködést mutató vérvizsgálati eredmények
- az izom fokozott lebontását mutató vérvizsgálati eredmények

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthet):

- a tumor vézése
- folyadékgyülem a szív körül
- a máj bevézése

Egyéb mellékhatások lehetnek AdvSM-ben szenvedő betegekben:

Nagyon gyakori (10 beteg közül mint 1-et érinthetnek):

- megváltozott ízérzés
- memóriazavar, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek tudatra gyakorolt hatások)
- hasmenés
- hányinger, öklendezés és hányás
- a hajszín megváltozása
- duzzanat (pl. lábfej, boka, arc, szem, ízület)
- fáradtság
- a vérlemezkeszám csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények, gyakran könnyen történő bevézésekkel vagy vérzéssel társulva
- a vörösvértestek (vérszegénység) és a fehérvérsejtek számának csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- fejfájás
- szédülés
- csökkent érzékelés, zsibbadás, bizsergés vagy fokozott érzékenység a fájdalomra a karokban és a lábokban
- vérzés az agyban
- fokozott könnyképződés
- orrvérzés
- légszomj
- gyomorégés

- megnövekedett folyadékmenyiség a hasüregben
- szem-, ajak-, száj-, és bőrszárazság
- székrekedés, szélszorulás (bélgázosság)
- hasi fájdalom
- gyomor- és bélrendszeri vérzés
- viszketés
- hajhullás
- fájdalom
- testtömeg-gyarapodás
- a szív elektromos aktivitásának változásai
- bevérzés
- a máj fokozott terhelését és magas bilirubinszintet (a máj által termelt anyag) mutató vérvizsgálati eredmények

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthet):

- folyadékgyülem a szív körül
- vörös vagy viszkető bőr
- károsodott vesefunkciót mutató vérvizsgálati eredmények

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a tartályon sérülés vagy felbontás jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az AYVAKYT?

- A készítmény hatóanyaga az avapritinib. 200 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - A tablettamag a következőket tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (lásd 2. pont „Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz”).
 - A tablettá bevonata a következőket tartalmazza: talkum, makrogol 3350, poli(vinil-alkohol) és titán-dioxid (E171).
 - A jelölőfesték a következőket tartalmazza: sellak bevonat 45% (20% észterezett) etanolban, Brilliant blue FCF (E133), titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172) és propilén-glikol.

Milyen az AYVAKYT külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az AYVAKYT 200 mg filmtabletta, ovális, fehér, 16 mm hosszúságú és 8 mm széles tabletták, egyik oldalán „BLU”, a másik oldalán „200” nyomtatott felirattal.

Az AYVAKYT 30 db filmtablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba. Minden dobozban egy tartály található.

Tartsa a nedvességmegkötő tartályt a tartályban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Blueprint Medicines (Hollandia) B.V., NL
Tel/ Tél/ Теl/ Tlf/ Τηλ/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
E-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

AYVAKYT 300 mg filmtabletta avapritinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT?

Az AYVAKYT avapritinib tartalmazó gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az AYVAKYT?

Ezt a gyógyszert egy felnőttkori emésztőrendszeri daganat, a gasztrointesztinális sztróma tumor (GIST) elnevezésű betegség kezelésére alkalmazzák, ha az műtéttel nem kezelhető (irreszekábilis) vagy a test más részeire áttért (metasztatikus, áttétet adó), valamint specifikus mutációt (D842V) tartalmaz a vérlemezke eredetű növekedési faktor receptor alfa (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) protein kináz génjében.

Hogyan működik az AYVAKYT?

Az AYVAKYT leállítja a szervezetben található fehérjék egy csoportjának, az úgynevezett kinázoknak az aktivitását. A daganatot alkotó sejtekben általában változások (mutációk) lépnek fel azokban a génekben, amelyek a daganatos sejtek növekedésében és terjedésében résztvevő, meghatározott kinázok előállításában vesznek részt. Ez a gyógyszer olyan GIST kezelésére szolgál, amelyben a vérlemezke eredetű növekedési faktor receptor alfa (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) elnevezésű kináz előállításáért felelős gén specifikus mutációja (D842V) van jelen.

Ha tudni szeretné, hogy az AYVAKYT hogyan fejti ki a hatását, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt

Ne szedje az AYVAKYT-et:

- ha allergiás az avapritinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az AYVAKYT szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **ha érrendszeri aneurizmája** (az ér falának kidudorodásával és meggyengülésével járó betegség) vagy **agyvérzése volt** az elmúlt év során.

A gyógyszer fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó:

- A következő tünetek léphetnek fel Önnél, mint például **súlyos fejfájás, látásproblémák, súlyos álmosság vagy a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei)**. Ha ezek előfordulnak, azonnal forduljon kezelőorvosához, és ideiglenesen hagyja abba a kezelést.
- Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés **fokozhatja vérzések kockázatát**. Az avapritinib vérzést okozhat az emésztőrendszerben, például a gyomorban, a végbélben, vagy a belekben. GIST-ben szenvedő betegekben vérzést okozhat a májban, valamint a daganat vérzését is okozhatja. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha véralvadási problémái voltak vagy vannak, illetve, ha warfarint, fenpropumont vagy más vérhígító gyógyszert szed a vérrögképződés megakadályozására. Mielőtt elkezdené az avapritinib alkalmazását, orvosa vérvizsgálatot rendelhet el. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következő tüneteket tapasztalja: véres vagy fekete, szurokszerű széklet, gyomorfájdalom, vér felköhögése/vérhányás.
- Kialakulhat továbbá **memóriazavars, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei)**. Az avapritinib néha megváltoztathatja a gondolkodásmódját és azt, hogy hogyan emlékszik dolgokra. Forduljon kezelőorvosához, ha ezeket a tüneteket tapasztalja, vagy ha egy családtagja, az Önt gondozó személy vagy valaki, aki ismeri Önt, észreveszi, hogy kezd feledékennyé vagy zavarttá válni.
- Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során azonnal közölje kezelőorvosával, **ha nagyon gyors testtömeggyarapodást tapasztal, arcán vagy végtagjain duzzanat alakul ki, nehézlégzése van vagy fullad**. Ez a gyógyszer a szervezet vízvisszatartásához (súlyos folyadékfelhalmozódáshoz) vezethet.
- Az avapritinib **szívritmuszavart** okozhat. Kezelőorvosa az avapritinib-kezelés során ezeknek a problémáknak a kivizsgálása céljából különböző vizsgálatokat végezhet el. Mondja el kezelőorvosának, ha szédül, úgy érzi, hogy mindjárt elájul vagy rendellenes szívverést tapasztal ezen gyógyszer szedése során.
- Elképzelhető, hogy **súlyos gyomor- és bélproblémái alakulnak ki (hasmenés, hányinger és hányás)**. Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- **Érzékenyebb lehet a napsugárzásra** ezen gyógyszer szedése során. Fontos, hogy elfedje a napfénynek kitett bőrfelületeket, és használjon magas faktorszámú (SPF) fényvédő krémet.

Az avapritinib szedése során kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog kérni és testtömegét is rendszeresen mérni fogják.

További információkért lásd a 4. pontot.

Gyermekek és serdülők

Az AYVAKYT-et nem vizsgálták 18 évesnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknél. 18 évnél fiatalabb serdülőknek és gyermekeknek ne adja ezt a gyógyszert.

Egyéb gyógyszerek és az AYVAKYT

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az AYVAKYT befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és bizonyos egyéb gyógyszerek befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását.

Az AYVAKYT alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

A következő gyógyszerek képesek fokozni az avapritinib hatásait, és fokozhatják a mellékhatásait:

- boceprevir – hepatitis C-fertőzés kezelésére alkalmazzák;
- kobicisztát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakinavir – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – baktérium okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol – súlyos gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- konivaptán – a vér alacsony nátriumszintjének (hiponatrémia) kezelésére alkalmazzák.

A következő gyógyszerek csökkenteni képesek az avapritinib hatásait:

- rifampicin – tuberkulózis (tüdőgümőkór, tbc) és néhány egyéb baktériumfertőzés kezelésére alkalmazzák;
- karbamazepin, fenitoin, foszfenitoin, primidon, fenobarbitál – epilepszia kezelésére alkalmazzák;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – hangulatzavar kezelésére alkalmazott gyógynövény;
- bozentán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák
- efavirenz és etravirin – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- modafinil – alvászavarok kezelésére alkalmazzák;
- dabrafenib – bizonyos daganatok kezelésére alkalmazzák;
- nafcillin – bizonyos baktériumfertőzések kezelésére alkalmazzák;
- dexametazon – a gyulladás csökkentésére alkalmazzák.

Ez a gyógyszer befolyásolhatja a következő gyógyszerek hatásosságát, vagy fokozhatja azok mellékhatásait:

- alfentanil – a fájdalom kezelésére alkalmazzák műtétek és sebészeti beavatkozások során;
- atazanavir – HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- midazolám – érzéstelenítőként, nyugtatóként vagy szorongás csökkentésére alkalmazzák;
- szimvasztatin – magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák;
- szirolimusz, takrolimusz – a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák szervátültetést követően.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

Az AYVAKYT egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Az AYVAKYT-kezelés alatt nem szabad grépfrütlevet inni vagy grépfrútot enni.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve ha feltétlenül szükséges. Kerülje el a teherbeesést ezzel a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt, mivel az károsíthatja a magzatot. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel az AYVAKYT terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

A gyógyszerrel történő kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy terhes-e.

A nőknek vagy nőpartnerekkel rendelkező férfiaknak a kezelés során és a kezelés befejezése után még legalább 1 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Beszéljen kezelőorvosával azokról a hatékony fogamzásgátló módszerekről, amelyek az Ön számára megfelelőek lehetnek.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg szoptat vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog. Nem ismert, hogy az AYVAKYT bekerül-e az anyatejbe. Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt és az utolsó

adagot követő legalább 2 hétig nem szabad szoptatnia. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy ebben az időszakban mi a legmegfelelőbb módja gyermeke táplálásának.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az AYVAKYT olyan tüneteket okozhat, amelyek befolyásolják koncentrációs és reakcióképességét (lásd 4. pont). Ezért az AYVAKYT befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha ezeket a mellékhatásokat tapasztalja, különösen elővigyázatosnak kell lennie, ha autót vezet vagy gépekkel dolgozik.

Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Milyen hatóanyagtartalmú AYVAKYT-et vegyen be?

A javasolt AYVAKYT adag a betegség súlyosságától függ – lásd az alábbiakban.

Az AYVAKYT különféle hatóanyagtartalmú tabletták formájában áll rendelkezésre. A hatóanyagtartalom 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, vagy 300 mg lehet. A kezelőorvosa fogja önnek javasolni, hogy milyen hatóanyagtartalmú tablettát szedjen és mennyit.

Kezelés GIST esetén

A javasolt adag 300 mg, szájon át naponta egyszer bevéve.

Mellékhatások megjelenése esetén kezelőorvosa megváltoztathatja az adagot, ideiglenesen vagy véglegesen le is állíthatja a kezelést. Ne változtassa meg az adagot, és ne hagyja abba az AYVAKYT szedését, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Az AYVAKYT tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le éhgyomorral. Az AYVAKYT bevétele előtt legalább 2 óráig, és utána legalább 1 óráig ne egyen.

Ha az AYVAKYT bevétele után hányt, ne vegyen be egy újabb adagot. A következő esedékes időpontban vegye be a következő adagot.

Ha az előírtnál több AYVAKYT-et vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, azonnal beszéljen kezelőorvosával. Lehet, hogy orvosi ellátást kell kapnia.

Ha elfelejtette bevenni az AYVAKYT-et

Ha kihagy egy AYVAKYT adagot, vegye be, amint eszébe jut, kivéve, ha a következő adag bevétele 8 órán belül esedékes. A következő adagot már a szokásos időben vegye be.

Ne vegyen be két adagot 8 órán belül a kihagyott adag pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legsúlyosabb mellékhatások

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli (lásd még a 2. pontot):

- súlyos fejfájás, látászavar, súlyos álmoság, súlyos gyengeség a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei);
- memóriazavar, a memória megváltozása, vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei).

Egyéb mellékhatások lehetnek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- csökkent étvágy
- memóriazavar, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek tudatra gyakorolt hatások)
- szédülés
- megváltozott ízérzés
- fokozott könnytermelés
- hasi fájdalom
- hányinger, öklendezés és hányás
- hasmenés
- a szemet, az ajkakat, a szájüreget és a bőrt érintő szárazság
- gyomorégés
- a hajszín megváltozása
- kiütések
- duzzanat (pl. lábfej, boka, arc, szem, ízület)
- fáradtság
- a vörösvértestek (vérszegénység) és a fehérvérsejtek számának csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények
- a máj fokozott terhelését és magas bilirubinszintet (a máj által termelt anyag) mutató vérvizsgálati eredmények

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- vörös vagy fájdalmas szem, homályos látás
- kiszáradás
- alacsony véralbuminszint
- depresszió
- szorongás
- elalvási problémák (álmatlanság)
- vérzés az agyban
- csökkent érzékelés, zsibbadás, bizsergés vagy fokozott érzékenység a fájdalomra a karokban és a lábokban
- gyengeség vagy szokatlan álmoság érzése
- beszédzavar vagy rekedt hang
- mozgási rendellenesség
- fejfájás
- tremor
- szem bevérvése
- fokozott fényérzékenység
- emelkedett vérnyomás
- légszomj
- orrdugulás
- köhögés, a köpetképződéssel járó köhögést is beleértve
- gyomor- és bélrendszeri vérzés
- megnövekedett folyadékmennyiség a hasüregben
- székrekedés, puffadás (bélgázosság)
- nyelési nehézség
- szájüregi, ajak- vagy nyelv fájdalom, szájpenész
- fokozott nyáltermelés
- vörös vagy viszkető bőr
- a bőr elszíneződése
- hajhullás
- fájdalom
- izomgörcsök

- véres vizelet
- láz vagy általános rossz közérzet
- a szív elektromos aktivitásának változásai
- testtömeg-gyarapodás vagy -csökkenés
- alacsony vérlemezkeszámot mutató vérvizsgálati eredmények, amelyekhez gyakran társul fokozott véraláfutás- vagy vérzeshajlam
- megváltozott ásványianyagszintet mutató vérvizsgálati eredmények
- károsodott veseműködést mutató vérvizsgálati eredmények
- az izom fokozott lebontását mutató vérvizsgálati eredmények

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthet):

- a tumor vérzése
- folyadékgyülem a szív körül
- a máj bevérvése

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a tartályon sérülés vagy felbontás jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az AYVAKYT?

- A készítmény hatóanyaga az avapritinib. 300 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - A tablettamag a következőket tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (lásd 2. pont „Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz”).
 - A tablettá bevonata a következőket tartalmazza: talkum, makrogol 3350, poli(vinil-alkohol) és titán-dioxid (E171).
 - A jelölőfesték a következőket tartalmazza: sellak bevonat 45% (20% észterezett) etanolban, Brilliant blue FCF (E133), titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172) és propilén-glikol.

Milyen az AYVAKYT külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az AYVAKYT 300 mg filmtabletta ovális, fehér, 18 mm hosszúságú 9 mm széles tablettá, egyik oldalán „BLU”, a másik oldalán „300” nyomtatott felirattal.

Az AYVAKYT 30 db filmtablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba. Minden dobozban egy tartály található.

Tartsa a nedvességmegkötő tartályt a tartályban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Blueprint Medicines (Hollandia) B.V., NL
Tel/ Tél/ Τηλ/ Tlf/ Τηλ/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
E-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL AZ EGYÉVES FORGALOMBA
HOZATALI VÉDELEMRE VONATKOZÓ KÉRELEMMEL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **egyéves forgalomba hozatali védelem**

A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (11) bekezdésében foglaltak figyelembe vételével, és úgy véli, hogy az új terápiás javallat az eddigivel összehasonlítva jelentős klinikai előnyt biztosít, amint azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.