

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AYVAKYT 25 mg apvalkotās tabletes
AYVAKYT 50 mg apvalkotās tabletes
AYVAKYT 100 mg apvalkotās tabletes
AYVAKYT 200 mg apvalkotās tabletes
AYVAKYT 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

AYVAKYT 25 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg avapritiniba (*avapritinib*).

AYVAKYT 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg avapritiniba (*avapritinib*).

AYVAKYT 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg avapritiniba (*avapritinib*).

AYVAKYT 200 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg avapritiniba (*avapritinib*).

AYVAKYT 300 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg avapritiniba (*avapritinib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

AYVAKYT 25 mg apvalkotās tabletes

Apaļa, balta apvalkotā tablete, kuras diametrs ir 5 mm, un ar iespiestu tekstu. Vienā pusē lasāms “BLU” un otrā pusē – “25”.

AYVAKYT 50 mg apvalkotās tabletes

Apaļa, balta apvalkotā tablete, kuras diametrs ir 6 mm, un ar iespiestu tekstu. Vienā pusē lasāms “BLU” un otrā pusē – “50”.

AYVAKYT 100 mg apvalkotās tabletes

Apļa, balta apvalkotā tablete, kuras diametrs ir 9 mm, un kuras vienā pusē ir uzdruka ar zilu tinti "BLU" un otrā pusē – "100".

AYVAKYT 200 mg apvalkotās tabletes

Ovāla, balta apvalkotā tablete, kuras garums ir 16 mm un platums – 8 mm, un kuras vienā pusē ir uzdruka ar zilu tinti "BLU" un otrā pusē – "200".

AYVAKYT 300 mg apvalkotās tabletes

Ovāla, balta apvalkotā tablete, kuras garums ir 18 mm un platums – 9 mm, un kuras vienā pusē ir uzdruka ar zilu tinti "BLU" un otrā pusē – "300".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nerezecējams vai metastātisks gastrointestināls stromas audzējs (GIST)

AYVAKYT ir indicēts kā monoterapija pieaugušu pacientu ar nerezecējamu vai metastātisku gastrointestinālu stromas audzēju (GIST – *gastrointestinal stromal tumours*), kas satur tromboocītu augšanas faktora alfa receptora (PDGFRA) D842V mutāciju, ārstēšanai.

Progresējoša sistēmiskā mastocitoze (AdvSM)

AYVAKYT ir indicēts kā monoterapija pieaugušu pacientu ar agresīvu sistēmisku mastocitozi (ASM – *agressive systemic mastocytosis*), sistēmisku mastocitozi ar saistītu hematoloģisku audzēju (SM-AHN – *systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm*) vai tuklo šūnu leikozi (MCL – *mast cell leukaemia*) pēc vismaz vienas sistēmiskas terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pretvēža terapijas izmantošanā.

Devas GIST ārstēšanai

Ieteicamā avapritiniba sākuma deva GIST ārstēšanai ir 300 mg perorāli vienu reizi dienā tukšā dūšā (skatīt "Lietošanas veids"). Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Pacientu atlasei nerezecējama vai metastātiska GIST ar PDGFRA D842V mutāciju ārstēšanai ir jābūt pamatotai ar apstiprinātu testēšanas metodi.

Jāizvairās no avapritiniba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru, avapritiniba sākuma deva jāsamazina no 300 mg līdz 100 mg perorāli vienu reizi dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Devas AdvSM ārstēšanai

Ieteicamā avapritiniba sākuma deva AdvSM ārstēšanai ir 200 mg perorāli vienu reizi dienā tukšā dūšā (skatīt "Lietošanas veids"). Šī 200 mg deva vienu reizi dienā ir arī maksimālā ieteicamā deva, ko nedrīkst pārsniegt pacientiem ar AdvSM. Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Ārstēšana ar avapritinību nav ieteicama pacientiem ar trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/l$ (skatīt 2. tabulu un 4.4. apakšpunktu).

Jāizvairās no avapritinība vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem. Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru, avapritinība sākuma deva jāsamazina no 200 mg līdz 50 mg perorāli vienu reizi dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Devu pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Lai ārstētu nevēlamās blakusparādības, var apsvērt ārstēšanas pārtraukšanu ar devas samazināšanu vai bez tās, pamatojoties uz smaguma pakāpi un klīniskajām pazīmēm.

Devu jāpielāgo, pamatojoties uz drošumu un panesību.

Ieteicamā devu samazināšana un pielāgošana atkarībā no nevēlamajām blakusparādībām ir norādīta 1. un 2. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā AYWAKYT devas samazināšana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Devas samazināšana	GIST (sākuma deva 300 mg)	AdvSM (sākuma deva 200 mg)
Pirmā	200 mg vienu reizi dienā	100 mg vienu reizi dienā
Otrā	100 mg vienu reizi dienā	50 mg vienu reizi dienā
Trešā	-	25 mg vienu reizi dienā

2. tabula. Ieteicamā AYWAKYT devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Smagums*	Devas pielāgošana
Pacienti ar GIST vai AdvSM		
Intrakraniāla asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Visas pakāpes	Pilnīgi pārtraukt AYWAKYT lietošanu
Ietekme uz kognitīvajām spējām** (skatīt 4.4. apakšpunktu)	1. pakāpe	Turpināt lietot tādu pašu devu, samazināt devu vai pārtraukt zāļu lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz sākotnējam vai blakusparādība izzūd. Atsākt lietot tādu pašu devu vai samazinātu devu
	2. vai 3. pakāpe	Pārtraukt terapiju, līdz stāvoklis uzlabojas līdz sākotnējam, 1. pakāpei, vai blakusparādība izzūd. Atsākt lietot tādu pašu devu vai samazinātu devu
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt AYWAKYT lietošanu
Cita (skatīt arī 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	3. vai 4. pakāpe	Pārtraukt terapiju, līdz smaguma pakāpe mazāka vai vienāda ar 2. pakāpi. Ja pamatoti, atsākt lietot tādu pašu devu vai samazinātu devu

Pacienti ar AdvSM		
Trombocitopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Mazāk kā $50 \times 10^9/L$	Pārtraukt lietošanu līdz brīdim, kad trombocītu skaits ir $\geq 50 \times 10^9/l$, tad atsākt lietot samazinātu devu (skatīt 1. tabulu). Ja trombocītu skaits neatjaunojas virs $50 \times 10^9/L$, apsvērt pasākumus trombocītu skaita palielināšanai.

* Nevēlamo blakusparādību smagums klasificēts saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta (*National Cancer Institute*, NCI) Vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) 4.03. un 5.0. versiju.

** Nevēlamās blakusparādības, kas ietekmē ikdienas dzīves aktivitātes (*Activities of Daily Living*, ADL) 2. vai augstākas pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā.

Izlaistas devas

Ja tiek izlaista avapritiniba deva, pacientam jālieto izlaistā deva, ja vien nākamā plānotā deva nav jālieto 8 stundu laikā (skatīt "Lietošanas veids"). Ja deva nav lietota vismaz 8 stundas pirms nākamās devas, tad šī deva jāizlaiž un pacientam jāatsāk ārstēšana ar nākamo plānoto devu.

Ja pēc avapritiniba devas lietošanas rodas vemšana, pacients nedrīkst lietot papildu devu, bet jāturpina zāļu lietošana ar nākamo plānoto devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem no 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav ieteicama pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis normas augšējā robežā [NAR] un aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis > NAR vai kopējais bilirubīna līmenis no 1 līdz 1,5 reizēm augstāks par NAR un jebkāda līmeņa ASAT) un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis >1,5 – 3,0 reizes augstāks par NAR un jebkāda līmeņa ASAT). Avapritiniba iedarbība nav pētīta pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem, un tāpēc tā lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama [kreatinīna klīrenss (CLcr) 30-89 ml/min, aprēķināts pēc *Cockcroft-Gault* formulas]. Avapritiniba iedarbība nav pētīta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr 15-29 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā (CLcr <15 ml/min), tāpēc tā lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

AYVAKYT drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

AYVAKYT ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto tukšā dūšā vismaz 1 stundu pirms vai vismaz 2 stundas pēc maltītes (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem jānorij tabletes veselās, uzdzerot glāzi ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas

Pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku GIST un AdvSM avapritiniba lietošana bija saistīta ar palielinātu hemorāģisko nevēlamo blakusparādību sastopamību, tai skaitā nopietnām un smagām nevēlamām blakusparādībām, kā kuņģa-zarnu trakta asiņošana un intrakraniāla asiņošana. Kuņģa-zarnu trakta hemorāģiskās nevēlamās blakusparādības bija visbiežāk ziņotie asiņošanas gadījumi nerezecējama vai metastātiska GIST pacientu ārstēšanas ar avapritinību laikā, bet radās arī aknu un audzēju asiņošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Asiņošanas nevēlamo blakusparādību regulārajā novērošanā jāietver fizikāla izmeklēšana. Jāietver pilna asins ainas, tai skaitā trombocītu, un koagulācijas rādītāju kontrole, jo īpaši pacientiem ar asiņošanai predisponējošiem faktoriem, kā arī pacientiem, kuri tiek ārstēti ar antikoagulantiem (piem., varfarīnu un fenpropukomonu) vai citām vienlaicīgi lietotām zālēm, kas paaugstina asiņošanas risku.

Intrakraniāla asiņošana

Pacientiem, kuri saņēma avapritinību, radās intrakraniālas asiņošanas nevēlamās blakusparādības. Pirms avapritiniba-lietošanas uzsākšanas rūpīgi jāapsver intrakraniālas asiņošanas risks pacientiem ar iespējamu paaugstinātu risku, tai skaitā pacientiem ar trombocitopēniju, asinsvadu aneirismu vai intrakraniālu asiņošanu vai cerebrovaskulāru incidentu anamnēzē iepriekšējā gada laikā.

Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā ar avapritinību rodas klīniski nozīmīgas neiroloģiskas pazīmes un simptomi (piem., stipras galvassāpes, redzes traucējumi, miegainība un/vai fokāls vājums), jāpārtrauc avapritiniba lietošana un nekavējoties jāinformē savs veselības aprūpes speciālists. Smadzeņu attēldiagnostiku ar magnētiskās rezonanses izmeklēšanu (MR) vai datortomogrāfiju (DT) var veikt pēc ārsta ieskatiem, pamatojoties uz smaguma pakāpi un klīniskajām pazīmēm.

Pacientiem, kuriem tiek novērota intrakraniāla asiņošana ārstēšanas ar avapritinību laikā, neatkarīgi no smaguma pakāpes, avapritiniba lietošana pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nerezecējams vai metastātisks GIST

Pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku GIST, kuri saņēma avapritinību, ir ziņots par nopietnām intrakraniālas asiņošanas nevēlamajām blakusparādībām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Precīzs mehānisms nav zināms.

Nav klīnisko pētījumu pieredzes par avapritiniba-lietošanu pacientiem ar smadzeņu metastāzēm.

Progresējoša sistēmiskā mastocitoze

Pacientiem ar AdvSM, kuri saņēma avapritinību, tika ziņots par intrakraniālas asiņošanas nevēlamām blakusparādībām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Precīzs mehānisms nav zināms. Intrakraniālas asiņošanas sastopamības biežums bija augstāks pacientiem ar trombocītu skaitu $<50 \times 10^9/l$ un pacientiem ar sākuma devu ≥ 300 mg.

Ņemot vērā iepriekš minēto, pirms terapijas uzsākšanas jānosaka trombocītu skaits. Avapritinibs nav ieteicams pacientiem ar trombocītu skaitu $<50 \times 10^9/l$. Pēc ārstēšanas uzsākšanas trombocītu skaits jānosaka ik pēc 2 nedēļām pirmās 8 nedēļas neatkarīgi no sākotnējā trombocītu skaita. Pēc 8 ārstēšanas nedēļām trombocītu skaits jāpārbauda ik pēc 2 nedēļām (vai biežāk, ja tas ir klīniski

norādīts), ja vērtības ir mazākas par $75 \times 10^9/l$, ik pēc 4 nedēļām, ja vērtības ir no 75 līdz $100 \times 10^9/l$, un kā klīniski nepieciešams, ja vērtības ir lielākas par $100 \times 10^9/l$.

Ja trombocītu skaits ir $<50 \times 10^9/l$, īslaicīgi jāpārtrauc avapritiniba lietošana. Var būt nepieciešami pasākumi trombocītu skaita palielināšanai, un ir jāievēro 2. tabulā ieteiktā devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos trombocitopēnija parasti bija atgriezeniska, samazinot vai pārtraucot avapritiniba lietošanu. Maksimālā deva pacientiem ar AdvSM nedrīkst pārsniegt 200 mg vienu reizi dienā.

Ietekme uz kognitīvajām spējām

Pacientiem, kuri saņem avapritinību, var rasties ietekme uz kognitīvajām spējām, piemēram, atmiņas traucējumi, kognitīvie traucējumi, apjukuma stāvoklis un encefalopātija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ietekmes uz kognitīvajām spējām mehānisms nav zināms.

Pacientus ieteicams klīniski novērot, vai nerodas kognitīvo traucējumu gadījumu pazīmes un simptomi, piemēram, aizmāršības, apjukuma un/vai apgrūtinātas kognitīvās funkcionēšanas rašanās vai pastiprināšanās. Pacientiem nekavējoties jāziņo veselības aprūpes speciālistam, ja viņiem rodas jauni kognitīvie simptomi vai tie pasliktinās.

Pacientiem, kuriem novēro ietekmi uz kognitīvajām spējām, kas saistīta ar ārstēšanu ar avapritinību, jāievēro 2. tabulā ieteicamā devu pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana uzlaboja ≥ 2 . pakāpes ietekmi uz kognitīvajām spējām, salīdzinot ar bezdarbību.

Šķidrums aizture

Pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku GIST, kuri lieto avapritinību, ir ziņots par šķidrums aiztures gadījumiem, tai skaitā smagiem lokalizētās tūskas (sejas, periorbitālas, perifēras tūskas un/vai izsvīduma pleirā) vai vispārējas tūskas gadījumiem ar sastopamības biežuma kategoriju – vismaz bieži. Reti ziņots par citām lokalizētām tūskām (balsenes tūska un/vai izsvīdumu perikardā) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar AdvSM novērota lokalizēta tūska (sejas, periorbitāla, perifēra, plaušu tūska, izsvīdums perikarda dobumā un/vai pleirā) vai ģeneralizēta tūska un ascīts ar biežuma kategoriju vismaz “bieži”. Retāk ziņots par citām lokalizētām tūskām (balsenes tūska).

Tādēļ ieteicams novērtēt pacientiem šīs nevēlamās blakusparādības, ieskaitot regulāru ķermeņa masas un elpošanas sistēmas simptomu novērtēšanu. Rūpīgi jāizmeklē negaidīta, strauja ķermeņa masas palielināšanās vai elpošanas sistēmas simptomi, kas liecina par šķidrums aizturi, un jānozīmē piemēroti atbalstošie aprūpes un terapeitiskie pasākumi, piemēram, diurētiskie līdzekļi. Pacientiem, kuriem ir ascīts, ieteicams izvērtēt ascīta etioloģiju.

QT intervāla pagarināšanās

QT intervāla pagarināšanās novērota pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku GIST un AdvSM, kuri klīniskajos pētījumos ārstēti ar avapritinību. QT intervāla pagarināšanās var izraisīt paaugstinātu ventrikulārās aritmijas, tai skaitā *Torsade de pointes*, risku.

Avapritinibs jālieto ar piesardzību pacientiem ar zināmu QT intervāla pagarināšanos vai pacientiem, kuriem ir QT intervāla pagarināšanās risks (piem., vienlaicīgas zāļu lietošanas, jau pastāvošas sirds slimības un/vai elektrolītu līdzsvara traucējumu dēļ). Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, jo ir paaugstināts nevēlamu blakusparādību risks, ieskaitot QT pagarināšanos un ar to saistītās aritmijas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, norādījumus par devas pielāgošanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Ja avapritinību lieto vienlaicīgi ar zālēm, kas var pagarināt QT intervālu, jāapsver QT intervāla novērtēšana ar elektrokardiogrammu (EKG).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Caureja, slikta dūša un vemšana bija visbiežāk ziņotās kuņģa-zarnu trakta nevēlamās blakusparādības pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku GIST un AdvSM (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem ir caureja, slikta dūša un vemšana, jānovērtē, lai izslēgtu ar slimību saistītu etioloģiju. Kuņģa-zarnu trakta nevēlamu blakusparādību, kurām nepieciešama ārstēšana, atbalstoša aprūpe var ietvert zāles ar pretvemšanas, pretcaurejas vai antacīdām īpašībām.

Pacientu, kuriem ir kuņģa-zarnu trakta nevēlamās blakusparādības, hidratācijas stāvoklis ir rūpīgi jākontrolē un jāārstē saskaņā ar standarta klīnisko praksi.

Laboratoriskās pārbaudes

Ārstēšana ar avapritinību pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku GIST un AdvSM ir saistīta ar anēmiju, neitropēniju un/vai trombocitopēniju. Ārstēšanas laikā ar avapritinību regulāri jānosaka pilna asins aina. Skatīt arī “Intrakraniāla asiņošana” iepriekš šajā apakšpunktā un 4.8. apakšpunktā.

Ārstēšana ar avapritinību pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku GIST un AdvSM ir saistīta ar bilirubīna un aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto avapritinību, regulāri jākontrolē aknu darbība (transamināžu un bilirubīna līmenis).

CYP3A4 inhibitori un induktori

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, jo tie var paaugstināt avapritinība koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem, jo tie var pazemināt avapritinība koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fotosensitivitātes reakcija

Jāizvairās no tiešas saules staru iedarbības vai tā jāsamazina fototoksicitātes riska, kas saistīts ar avapritinību, dēļ. Pacientiem jāsniedz norādījumi izmantot tādus līdzekļus kā aizsargapģērbs un sauļošanās līdzekļi ar augstu saules aizsargfaktoru (SPF).

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aktīvās vielas, kas var ietekmēt avapritinību

Spēcīgi un vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori

Vienlaicīga avapritinība lietošana ar spēcīgu CYP3A inhibitoru paaugstina avapritinība koncentrāciju plazmā un var pastiprināt nevēlamās blakusparādības. Vienlaicīga itrakonazola (200 mg divas reizes dienā 1. dienā, pēc tam 200 mg vienu reizi dienā 13 dienas) lietošana ar vienreizēju 200 mg avapritinība devu 4. dienā veselām pētāmām personām palielināja avapritinība C_{max} 1,4 reizes un AUC_{0-inf} 4,2 reizes, salīdzinot ar 200 mg avapritinība devas lietošanu atsevišķi.

Jāizvairās no vienlaicīgas avapritinība lietošanas ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, pretsēnīšu līdzekļiem, tai skaitā ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu; noteiktiem makrolīdiem, piemēram, eritromicīnu, klaritromicīnu un telitromicīnu; aktīvajām vielām, lai ārstētu cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas/iegūto imūndeficīta sindromu (HIV/AIDS), piemēram, kobicistatu, indinavīru, lopinavīru, nelfinavīru, ritonavīru un sakvinavīru; kā

arī konivaptāna lietošanas hiponatriēmijas gadījumā un boceprevīra lietošanas hepatīta ārstēšanai), tai skaitā greipfrūtu vai greipfrūtu sulu. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru, avapritiniba_sākuma deva jāsamazina no 300 mg līdz 100 mg perorāli vienu reizi dienā pacientiem ar GIST un no 200 mg līdz 50 mg perorāli vienu reizi dienā pacientiem ar AdvSM (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgi un vidēji spēcīgi CYP3A induktori

Vienlaicīga avapritiniba_lietošana ar spēcīgu CYP3A induktoru pazemina avapritiniba koncentrāciju plazmā un var samazināt avapritiniba efektivitāti. Vienlaicīga rifampicīna (600 mg vienu reizi dienā 18 dienas) lietošana ar vienreizēju 400 mg avapritiniba devu 9. dienā veselām pētāmām personām samazināja avapritiniba C_{max} par 74% un AUC_{0-inf} par 92%, salīdzinot ar 400 mg avapritiniba devas lietošanu atsevišķi.

Jāizvairās no avapritiniba_vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem un vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem (piem., deksametazonu, fenitoīnu, karbamazepīnu, rifampicīnu, fenobarbitālu, fosfenitoīnu, primidonu, bosentānu, efavirenzu, etravirīnu, modafinilu, dabrafenibu, nafcīlīnu vai *Hypericum perforatum*, kas pazīstama arī kā asinszāle).

Avapritiniba-ietekme uz citām aktīvajām vielām

In vitro pētījumi pierādīja, ka avapritinibs ir tiešs CYP3A inhibitors un laikkarīgs CYP3A inhibitors. Tādēļ avapritinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir CYP3A substrāti, koncentrāciju plazmā.

In vitro pētījumi pierādīja, ka avapritinibs ir CYP3A induktors. Tādēļ avapritinibs var pazemināt vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir CYP3A substrāti, koncentrāciju plazmā.

Vienlaicīgi lietojot avapritinību ar šaura terapeitiskā indeksa CYP3A substrātiem, jāievēro piesardzība, jo to koncentrācija plazmā var mainīties.

Avapritinibs ir P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K un BSEP inhibitors *in vitro*. Tāpēc avapritinibs var mainīt šo transportolbaltumvielu vienlaicīgi lietoto substrātu koncentrācijas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti/kontracepcija

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē, ka avapritinibs var kaitēt auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas ar AYVAKYT uzsākšanas jāpārbauda reproduktīvā vecuma sieviešu grūtniecības stāvoklis.

Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, ārstēšanās laikā un 1 mēnesi pēc AYVAKYT pēdējās devas saņemšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Pacientēm AYVAKYT lietošanas laikā jāiesaka nekavējoties sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, ja viņām iestājas grūtniecība vai ir aizdomas par grūtniecību.

Grūtniecība

Dati par avapritiniba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

AYVAKYT nav ieteicamas grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepciju.

Ja AYVAKYT lieto grūtniecības laikā vai ja AYVAKYT lietošanas laikā pacientei iestājas grūtniecība, paciente jākonsultē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai avapritinibs/metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc ārstēšanas laikā ar AYVAKYT un 2 nedēļas pēc pēdējās devas.

Fertilitāte

Datu par AYVAKYT ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Žurku fertilitātes pētījumā netika novērota būtiska ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

AYVAKYT var izraisīt nevēlamas blakusparādības, piemēram, ietekmi uz kognitīvajām spējām, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pacienti jāinformē par iespējamo nevēlamo blakusparādību, kas ietekmē viņu spēju koncentrēties un reaģēt. Pacientiem, kuriem ir šādas nevēlamās blakusparādības, jābūt īpaši piesardzīgiem, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma datu bāzē iekļauti 585 pacienti ar GIST (visas devas), no kuriem 550 pacienti saņēma avapritiniba sākuma devu 300 mg vai 400 mg, kā arī 193 pacienti, kuri tika iekļauti pētījumos par AdvSM (visas devas), no kuriem 126 pacienti saņēma avapritiniba sākuma devu 200 mg, skatīt 5.1. apakšpunktu.

Nerezecējams vai metastātisks GIST

Visbiežāk ziņotās visu pakāpju nevēlamās blakusparādības ārstēšanas laikā ar avapritinibu-sākuma devu 300 mg vai 400 mg bija slikta dūša (45%), nogurums (40%), anēmija (39%), periorbitāla tūska (33%), sejas tūska (27%), hiperbilirubinēmija (28%), caureja (26%), vemšana (24%), perifēra tūska (23%), pastiprināta asarošana (22%), samazināta ēstgriba (21%) un atmiņas traucējumi (20%).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 23% pacientu, kuri saņēma avapritinibu. Ārstēšanas laikā ar avapritinibu visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija anēmija (6%) un izsvīdums pleirā (1%).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ pilnīgi pārtrauca ārstēšanu, bija nogurums, encefalopātija un intrakraniāla asiņošana (katra <1%). Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ samazināja devu, bija anēmija, nogurums, neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās, bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, atmiņas traucējumi, kognitīvie traucējumi, periorbitāla tūska, slikta dūša un sejas tūska.

Progresējoša sistēmiskā mastocitoze

Visbiežākās jebkādas pakāpes nevēlamās blakusparādības ārstēšanas laikā ar avapritiniba-sākuma devu 200 mg bija periorbitāla tūska (38%), trombocitopēnija (37%), perifēra tūska (33%) un anēmija (22%).

Būtiskas blakusparādības radās 12% pacientu, kuri saņēma avapritinibu. Visbiežākās būtiskās nevēlamās blakusparādības ārstēšanas ar avapritinibu laikā bija subdurāla hematoma (2%), anēmija (2%) un asiņošana (2%).

No AdvSM pacientiem, kuri tika ārstēti ar 200 mg, 7,1% bija nevēlamas blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pilnīgi pārtraukta. Diviem pacientiem (1,6%) radās subdurāla hematoma. Kognitīvie traucējumi, nomākts garastāvoklis, caureja, uzmanības traucējumi, pazemināts hemoglobīna līmenis, matu krāsas izmaiņas, samazināts libido, slikta dūša, neitropēnija, priekšlaicīga menopauze un trombocitopēnija radās vienam pacientam (katras blakusparādības biežums 0,8%). Nevēlamās blakusparādības, kuru rezultātā tika samazināta deva, bija trombocitopēnija, neitropēnija, periorbitāla tūska, kognitīvi traucējumi, perifēra tūska, samazināts trombocītu skaits, samazināts neitrofilo leukocītu skaits, anēmija, astēnija, nogurums, artralģija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs un samazināts leukocītu skaits asinīs.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos $\geq 1\%$ pacientu ar GIST, ir uzskaitītas zemāk (3. tabula), izņemot nevēlamās blakusparādības, kas minētas 4.4. apakšpunktā un kas ir iekļautas neatkarīgi no sastopamības biežuma, atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Pacientiem ar AdvSM nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos $\geq 3\%$ pacientu, ir uzskaitītas zemāk (4. tabula).

Sastopamības biežums definēts, izmantojot šādu metodi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nerezecējams vai metastātisks GIST

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos ar avapritinibu-ārstētiem pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku GIST

Orgānu sistēmu klasifikācija/ biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes %	≥ 3 . pakāpes %
Infekcijas un infestācijas			
Bieži	Konjunktivīts	2,0	-
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			
Retāk	Audzēja asiņošana	0,2	0,2
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	Anēmija	39,6	20,4
	Samazināts leukocītu skaits	14,0	3,1
	Samazināts neitrofilo leukocītu skaits	15,8	8,9
Bieži	Trombocitopēnija	8,4	0,9
	Samazināts limfocītu skaits	4,7	2,2
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba	21,1	0,5
Bieži	Hipofosfatēmija	8,9	2,5
	Hipokaliēmija	6,0	0,9
	Hipomagnēmija	3,8	0,4
	Hiponatriēmija	1,3	0,7
	Dehidratācija	1,8	0,5
	Hipoalbuminēmija	2,4	-
	Hipokalcēmija	2,2	0,4

Orgānu sistēmu klasifikācija/ biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes %	≥3. pakāpes %
Psihiskie traucējumi			
Bieži	Apjukuma stāvoklis	4,7	0,5
	Depresija	4,2	0,4
	Trauksme	1,8	-
	Bezmiegs	3,8	-
Nervu sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	Atmiņas traucējumi	22,7	0,9
	Kognitīvie traucējumi	11,8	0,9
	Reibonis	10,5	0,2
	Garšas traucējumi	12,7	-
Bieži	Intrakraniāla asiņošana ¹	1,6	1,1
	Garīgi traucējumi ²	5,6	0,7
	Perifēra neiropātija	8,5	0,4
	Miegainība	1,8	-
	Afāzija	1,8	-
	Hipokinēzija	1,3	0,2
	Galvassāpes	8,0	0,2
	Līdzsvara traucējumi	1,6	-
	Runas traucējumi	4,5	-
	Trīce	2,2	0,2
Retāk	Encefalopātija	0,9	0,5
Acu bojājumi			
Ļoti bieži	Pastiprināta asarošana	22,2	-
Bieži	Asiņošana acī ³	1,1	-
	Neskaidra redze	2,9	-
	Konjunktīvas asiņošana	2,4	-
	Fotofobija	1,6	-
Ausu un labirinta bojājumi			
Bieži	Vertigo	2,4	-
Sirds funkcijas traucējumi			
Retāk	Izsvīdums perikardā	0,9	0,2
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Bieži	Hipertensija	3,3	1,1
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Bieži	Izsvīdums pleirā	6,0	0,9
	Aizdusa	6,0	0,7
	Aizlikts deguns	1,5	-
	Klepus	2,2	-
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Ļoti bieži	Sāpes vēderā	10,9	1,1
	Vemšana	24,2	0,7
	Caureja	26,4	2,7
	Slikta dūša	45,1	1,5
	Sausums	10,9	0,2
	Gastroezofageāla atvilkuma slimība	12,9	0,5

Orgānu sistēmu klasifikācija/ biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes %	≥3. pakāpes %
Bieži	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁴	2,2	1,6
	Ascīts	7,5	1,3
	Aizcietējums	5,8	-
	Disfāģija	2,4	0,4
	Stomatīts	2,4	-
	Meteorisms	1,6	-
	Siekalu hipersekrēcija	1,5	-
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	Hiperbilirubinēmija	27,5	5,8
Retāk	Aknu asiņošana	0,2	0,2
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Ļoti bieži	Matu krāsas maiņas	15,3	0,2
	Izsitumi	12,7	1,6
Bieži	Palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms	1,3	1,6
	Fotosensitivitātes reakcija	1,1	-
	Ādas hipopigmentācija	1,1	-
	Nieze	2,9	-
	Alopēcija	9,6	-
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Bieži	Mialģija	2,0	-
	Artralģija	1,8	-
	Muguras sāpes	1,1	-
	Muskuļu krampji	1,6	-
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Bieži	Akūts nieru bojājums	2,0	0,9
	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	4,4	-
	Hematūrija	1,1	-
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Ļoti bieži	Tūska ⁵	70,2	4,7
	Nogurums	39,6	5,3
Bieži	Astēnija	7,8	1,6
	Drudzis	1,8	0,2
	Nespēks	2,5	0,2
	Aukstuma sajūta	2,9	-
Izmeklējumi			
Ļoti bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis	12,4	0,9
Bieži	Elektrokardiogrammā pagarināts QT	2,0	0,2
	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs	3,3	0,4
	Samazināta ķermeņa masa	7,5	0,2
	Palielināta ķermeņa masa	4,7	-
	Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	1,3	-

¹ Intrakraniāla asiņošana (ieskaitot cerebrālu asiņošānu, intrakraniālu asiņošānu, subdurālu hematomu, cerebrālu hematomu).

² Garīgi traucējumi (ieskaitot uzmanības traucējumus, garīgus traucējumus, garīgā stāvokļa izmaiņas, demenci).

³ Asiņošana acī (ieskaitot konjunktīvas asiņošānu, acs asiņošānu, tīklenes asiņošānu, stiklveida ķermeņa asiņošānu).

⁴ Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (ieskaitot kuņģa asiņošānu, kuņģa-zarnu trakta asiņošānu, kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošānu, rektālu asiņošānu, melēnu).

⁵ Tūska (ieskaitot periorbitālu tūsku, perifēru tūsku, sejas tūsku, plakstiņu tūsku, šķidrums aizmuri, vispārēju tūsku, orbitālu tūsku, acu tūsku, tūsku, perifēru pietūkumu, sejas pietūkumu, acu pietūkumu,

konjunktīvas tūsku, balsenes tūsku, lokalizētu tūsku, lūpu pietūkumu) -: nav ziņots par ≥ 3 . pakāpes nevēlamām blakusparādībām.

Progresējoša sistēmiska mastocitoze

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos pacientiem ar progresējošu sistēmisku mastocitozi, kuri ārstēti ar avapritinību ar sākuma devu 200 mg

Orgānu sistēmu klasifikācija/biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes %	≥ 3 . pakāpes %
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	Trombocitopēnija*	46,8	23,0
	Anēmija*	23,0	11,9
	Neitropēnija*	21,4	19,0
Bieži	Leikopēnija*	8,7	2,4
Psihiskie traucējumi			
Bieži	Apjukuma stāvoklis	1,6	-
Nervu sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	Garšas traucējumi*	15,9	0,8
	Kognitīvie traucējumi	11,9	1,6
Bieži	galvassāpes	7,9	-
	Atmiņas traucējumi*	5,6	-
	Reibonis	5,6	-
	Perifēra neiropātija ¹	4,8	-
	Intrakraniāla asiņošana ²	2,4	0,8
Acu bojājumi			
Bieži	Pastiprināta asarošana	6,3	-
Sirds funkcijas traucējumi			
Retāk	Izsvīdums perikardā	0,8	-
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Bieži	Epistaxis	5,6	-
	Izsvīdums pleirā	2,4	-
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Ļoti bieži	Caureja	14,3	1,6
	Slikta dūša	12,7	-
Bieži	Vemšana*	8,7	0,8
	Gastroezofageālā atvīļņa slimība*	4,8	-
	Ascīts*	4,0	0,8
	Sausums*	4,0	-
	Aizcietējums	3,2	-
	Sāpes vēderā*	3,2	-
	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ³	2,4	1,6
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
Bieži	Hiperbilirubinēmija*	7,9	0,8
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Ļoti bieži	Matu krāsas izmaiņas	15,1	-
Bieži	Izsitumi*	7,9	0,8
	Alopēcija	7,1	-
Retāk	Fotosensitivitātes reakcija	0,8	-
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Retāk	Akūts nieru bojājums*		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Bieži	Sāpes locītavā	4,8	0,8
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			

Orgānu sistēmu klasifikācija/biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes %	≥3. pakāpes %
Ļoti bieži	Tūska ⁴	69,8	4,8
	Nogurums*	18,3	2,4
Bieži	Sāpes	3,2	-
Izmeklējumi			
Bieži	Ķermeņa masas palielināšanās	6,3	-
	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	4,8	1,6
	Paaugstināts transamināžu līmenis*	4,8	-
	Elektrokardiogrammā pagarināts QT	1,6	0,8
Traumas,saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			
Bieži	Kontūzija	3,2	-

¹Perifēra neiropātija (tostarp parestēzija, perifēra neiropātija, hipoestēzija)

²Intrakraniāla asiņošana (ieskaitot intrakraniālu asiņošanu, subdurālu hematomu)

³Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (ieskaitot kuņģa asiņošanu, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, melēnu)

⁴Tūska (ieskaitot periorbitālu tūsku, perifēru tūsku, sejas tūsku, plakstiņu tūsku, šķidrums aizturi, vispārēju tūsku, tūsku, perifēru pietūkumu, sejas pietūkumu, acu pietūkumu, konjunktīvas tūsku, balsenes tūsku, lokalizētu tūsku)

*Ietver apvienotus terminus, kas apzīmē līdzīgus medicīnas jēdzienus.

-: nav ziņots par nevēlamām blakusparādībām

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Intrakraniāla asiņošana

Nerezecējams vai metastātisks GIST

Intrakraniāla asiņošana bija 10 (1,7%) no 585 pacientiem ar GIST (visas devas) un 9 (1,6%) no 550 pacientiem ar GIST, kuri saņēma avapritiniba_300 mg vai 400 mg sākuma devu vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intrakraniālas asiņošanas gadījumi (visu pakāpju) radās laika diapazonā no 8. nedēļām līdz 84. nedēļām pēc avapritiniba_lietošanas uzsākšanas, sākuma laika mediāna bija 22 nedēļas. Laika mediāna līdz uzlabojas un izzūd ≥2. pakāpes intrakraniāla asiņošana bija 25 nedēļas.

Progresējoša sistēmiska mastocitoze

Intrakraniāla asiņošana kopumā radās (neatkarīgi no iemesla) 4 (3,2%) no 126 pacientiem ar AdvSM, kuri saņēma avapritinibu_ar sākuma devu 200 mg vienu reizi dienā neatkarīgi no trombocītu skaita pirms terapijas uzsākšanas. 3 no 4 pacientiem gadījums tika novērtēts kā saistīts ar avapritinibu (2,4%). Intrakraniāla asiņošanas gadījumu risks ir lielāks pacientiem ar trombocītu skaitu <50 x 10⁹/l. Intrakraniāla asiņošana kopumā radās (neatkarīgi no iemesla) 3 (2,5%) no 121 pacienta ar AdvSM, kuri saņēma sākuma devu 200 mg vienu reizi dienā un kuriem trombocītu skaits bija ≥50 x 10⁹/l pirms terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). 2 no 3 pacientiem gadījums tika novērtēts kā saistīts ar avapritinibu (1,7%). No 126 pacientiem, kuri tika ārstēti ar ieteicamo sākuma devu 200 mg vienu reizi dienā, 5 pacientiem pirms terapijas uzsākšanas trombocītu skaits bija <50 x 10⁹/l, no kuriem vienam pacientam bija intrakraniāla asiņošana.

Intrakraniālas asiņošanas gadījumi (jebkādas pakāpes) radās diapazonā no 12,0 nedēļām līdz 15,0 nedēļām pēc avapritiniba_lietošanas uzsākšanas, sākuma laika mediāna bija 12,1 nedēļa.

Klīniskajos pētījumos ar avapritinibu_intrakraniālas asiņošanas sastopamība bija lielāka pacientiem, kuri saņēma sākuma devu ≥300 mg vienu reizi dienā, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma ieteicamo sākuma devu 200 mg vienu reizi dienā. No 50 pacientiem, kuri saņēma sākuma devu ≥300 mg vienu reizi dienā, 8 (16,0%) radās intrakraniāla asiņošana (neatkarīgi no cēloņsakarības) neatkarīgi no trombocītu skaita pirms terapijas uzsākšanas. 6 no 8 pacientiem gadījums tika novērtēts kā saistīts ar avapritinibu (12,0%). No 50 pacientiem 7 pirms terapijas uzsākšanas trombocītu skaits bija

$<50 \times 10^9/l$, no kuriem 4 pacientiem radās intrakraniāla asiņošana, 3 no 4 pacientiem gadījums tika novērtēts kā saistīts ar avapritinibu. 4 no 43 pacientiem ar trombocītu skaitu $\geq 50 \times 10^9/l$ pirms terapijas uzsākšanas novēroja intrakraniālu asiņošanu, 3 no 4 pacientiem gadījums tika novērtēts kā saistīts ar avapritinibu.

Letāli intrakraniālas asiņošanas gadījumi ir radušies mazāk nekā 1% pacientu ar AdvSM (visām devām).

Maksimālā deva pacientiem ar AdvSM nedrīkst pārsniegt 200 mg vienu reizi dienā.

Ietekme uz kognitīvajām spējām

Pacientiem, kuri saņem avapritinibu, var rasties plaša spektra ietekme uz kognitīvajām spējām, kas parasti ir atgriezeniska (ar iejaukšanos). Ietekme uz kognitīvajām spējām tika mazināta, pārtraucot zāļu lietošanu un/vai samazinot devu, un 2,7% gadījumu tās dēļ avapritiniba terapija tika pilnīgi pārtraukta.

Nerezecējams vai metastātisks GIST

Ietekme uz kognitīvajām spējām bija 194 (33%) no 585 pacientiem ar GIST (visas devas) un 182 (33%) no 550 pacientiem ar GIST, kuri saņēma avapritiniba 300 vai 400 mg sākuma devu vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem bija gadījums (jebkuras pakāpes), laika mediāna līdz gadījums parādījās bija 8 nedēļas.

Lielākā daļa ietekmes uz kognitīvajām spējām bija 1. pakāpes, ≥ 2 . pakāpe radās 11% no 550 pacientiem. Pacientiem, kuriem bija ≥ 2 . pakāpes ietekme uz kognitīvajām spējām (kas ietekmē ikdienas dzīves aktivitātes), laika mediāna līdz stāvoklis uzlabojās bija 15 nedēļas.

Atmiņas traucējumi bija 20% pacientu, $<1\%$ no šiem gadījumiem bija 3. pakāpes. Kognitīvie traucējumi bija 12% pacientu; $<1\%$ no šiem gadījumiem bija 3. pakāpes. Apjukuma stāvoklis bija 5% pacientu; $<1\%$ no šiem gadījumiem bija 3. pakāpes. Encefalopātija bija $<1\%$ pacientu; $<1\%$ no šiem gadījumiem bija 3. pakāpes. Par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar ietekmi uz kognitīvajām spējām, ziņots 9 no 585 (1,5%) GIST pacientiem (visas devas), no kuriem 7 no 550 (1,3%) pacientiem tika novēroti GIST grupā, kas saņēma 300 vai 400 mg sākuma devu vienu reizi dienā.

Kopumā 1,3% pacientu bija nepieciešams pavisam pārtraukt avapritiniba lietošanu ietekmes uz kognitīvajām spējām dēļ.

Ietekme uz kognitīvajām spējām bija 37% pacientu vecumā ≥ 65 gadiem, kuri saņēma 300 vai 400 mg sākuma devu vienu reizi dienā.

Progresējoša sistēmiska mastocitoze

Ietekme uz kognitīvajām spējām bija 51 (26%) no 193 pacientiem ar AdvSM (visas devas) un 23 (18%) no 126 pacientiem ar AdvSM, kuri saņēma avapritiniba 200 mg sākuma devu vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar AdvSM, kuri tika ārstēti ar sākuma devu 200 mg un kuriem bija notikums (jebkuras pakāpes), laika mediāna līdz notikuma sākumam bija 12 nedēļas (diapazons: 0,1 nedēļa līdz 108,1 nedēļa).

Lielākajā daļā gadījumu bija 1. pakāpes ietekme uz kognitīvajām spējām, ≥ 2 . pakāpe radās 7% no 126 pacientiem, kuri tika ārstēti ar sākuma devu 200 mg. Pacientiem, kuriem bija ≥ 2 . pakāpes ietekme uz kognitīvajām spējām (kas ietekmē ikdienas dzīves aktivitātes), laika mediāna līdz stāvokļa uzlabojumam bija 6 nedēļas.

Pacientiem ar AdvSM, kuri tika ārstēti ar sākuma devu 200 mg, kognitīvi traucējumi radās 12% pacientu, atmiņas traucējumi radās 6% pacientu, un apjukuma stāvoklis radās 2% pacientu. Neviens no šiem notikumiem nebija 4. pakāpes.

Par būtiskām kognitīvo spēju nevēlamajām blakusparādībām tika ziņots 1 no 193 (<1%) pacientiem ar AdvSM (visas devas), neviena blakusparādība netika novērota AdvSM grupā, kas saņēma sākuma devu 200 mg vienu reizi dienā.

Kopumā 1,6% no pacientiem ar AdvSM (visas devas) bija nepieciešams pārtraukt avapritiniba lietošanu kognitīvo nevēlamo blakusparādību dēļ, 8% bija nepieciešama īslaicīga zāļu lietošanas pārtraukšana, un 9% bija nepieciešama devas samazināšana.

Ietekme uz kognitīvajām spējām radās 20% pacientu ≥ 65 gadu vecumā, kuri saņēma sākuma devu 200 mg vienu reizi dienā.

Gados vecāki pacienti

Nerezecējams vai metastātisks GIST

Pētījumos NAVIGATOR un VOYAGER (N=550) (skatīt 5.1. apakšpunktu) 39% pacientu bija 65 gadus veci un vecāki, un 9% bija 75 gadus veci un vecāki. Salīdzinot ar jaunākiem pacientiem (<65), vairāk pacientu vecumā ≥ 65 gadiem ziņoja par nevēlamām blakusparādībām, kuru dēļ bija jāsamazina deva (55%, salīdzinot ar 45%) un jāpārtrauc devas lietošana (18%, salīdzinot ar 4%). Ziņoto nevēlamo blakusparādību veidi bija līdzīgi neatkarīgi no vecuma. Gados vecāki pacienti vairāk ziņoja par 3. vai augstākas pakāpes nevēlamām blakusparādībām, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem (63%, salīdzinot 50%).

Progresējoša sistēmiska mastocitoze

No pacientiem, ārstētiem ar 200 mg EXPLORER un PATHFINDER pētījumos (N=126) (skatīt 5.1. apakšpunktu), 63% pacientu bija 65 gadus veci un vecāki, un 21% bija 75 gadus veci un vecāki. Salīdzinot ar jaunākiem pacientiem (<65), lielāks skaits ≥ 65 gadus vecu pacientu ziņoja par nevēlamām blakusparādībām, kuru dēļ bija jāsamazina deva (62%, salīdzinot ar 75%) vai jāpārtrauc zāļu lietošana (9%, salīdzinot ar 6%). Ziņoto nevēlamo blakusparādību veidi bija līdzīgi neatkarīgi no vecuma. Gados vecāki pacienti vairāk ziņoja par 3. vai augstākas pakāpes nevēlamām blakusparādībām (63,3%), salīdzinot ar jaunākiem pacientiem (53,2%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Avapritiniba klīniskos pētījumos nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Maksimālā klīniski pētītā avapritiniba-deva ir 600 mg perorāli vienu reizi dienā. Lietojot šādu devu, novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda drošuma profilam, lietojot 300 mg vai 400 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšana

Antidots avapritiniba-pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, avapritiniba lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk atbalstošā aprūpe. Pamatojoties uz avapritiniba lielo izkļedes tilpumu un izteikto saistīšanos ar olbaltumvielām, maz ticams, ka ar dialīzi var izvadīt nozīmīgu avapritiniba daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitors, ATĶ kods: L01EX18.

Darbības mehānisms

Avapritinibs ir 1. tipa kināzes inhibitors, kam ir pierādīta bioķīmiska *in vitro* aktivitāte uz PDGFRA D842V un KIT D816V mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret imatinibu, sunitinibu un regorafenibu ar pusi no maksimālās inhibīcijas koncentrācijas (IC_{50}), attiecīgi 0,24 nM un 0,27 nM, un kam ir lielāka iedarbība pret klīniski nozīmīgām KIT 11. eksona, KIT 11./17. eksona un KIT 17. eksona mutācijām nekā pret KIT savvaļas tipa enzīmu.

Šūnu testos avapritinibs nomāca KIT D816V un PDGFRA D842V autofosforilāciju ar attiecīgi 4 nM un 30 nM IC_{50} . Šūnu testos avapritinibs nomāca proliferāciju KIT mutāciju šūnu līnijās, tostarp peles mastocitomas šūnu līnijā un cilvēka tuklo šūnu leikozes šūnu līnijā. Avapritinibs arī uzrādīja augšanu kavējošu aktivitāti peļu mastocitomas ksenotransplantāta modelī ar KIT 17. eksona mutāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

QT intervāla pagarināšanas potenciāls

Avapritiniba spēju pagarināt QT intervālu novērtēja 27 pacientiem, kuri saņēma avapritiniba devu 300/400 mg vienu reizi dienā atklātā, vienas grupas pētījumā pacientiem ar GIST. Aprēķinātās vidējās QTcF izmaiņas no sākotnējā stāvokļa bija 6,55 ms (90% ticamības intervāls [TI]: no 1,80 līdz 11,29) pie novērotā līdzsvara koncentrācijas ģeometriskā vidējā C_{max} 899 ng/ml. Ietekmi uz sirdsdarbības ātrumu vai sirds vadītspēju (PR, QRS un RR intervāli) nenovēroja.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskie pētījumi par nerezecējamu vai metastātisku GIST

Avapritiniba-efektivitāte un drošums tika novērtēti daudzcentru, vienas grupas, atklātā klīniskajā pētījumā (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Pētījumā tika iekļauti pacienti ar apstiprinātu GIST diagnozi un Austrumu klīniskās onkoloģijas grupas (*Eastern Clinical Oncology Group*, ECOG) funkcionālā stāvokļa (FS) novērtējumu no 0 līdz 2 (58% un 3% pacientu attiecīgi bija ECOG 1. un 2. statuss). Kopā 217 pacienti saņēma sākuma devu 300 mg vai 400 mg.

Efektivitāti novērtēja, pamatojoties uz vispārējās atbildes reakcijas rādītāju (*overall response rate*, ORR) saskaņā ar Atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijiem norobežotiem audzējiem (RECIST) v1.1, kas pielāgoti pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku GIST (mRECIST v1.1), un atbildes reakcijas ilgumu (*duration of response*, DOR), kā novērtēts saskaņā ar Maskēto neatkarīgo centrālo pārskatu (*Blinded Independent Central Review*, BICR).

Turklāt kopumā 239 pacienti ir saņēmuši ārstēšanu ar avapritinibu attiecīgajā sākuma devā pašreiz notiekošajā atklātā, randomizētā 3. fāzes pētījumā (BLU-285-1303; VOYAGER), kurā primārais mērķa kritērijs ir PFS. Deviņdesmit seši papildu pacienti šajā pētījumā saņēma avapritinibu pēc slimības progresēšanas, lietojot regorafeniba kontroles grupas ārstēšanu (krustenisko). Pēdējā datu apkopošanas datumā 2020. gada 9. martā ārstēšanas ilguma mediāna bija 8,9 mēneši pacientiem ar GIST, kuriem bija PDGFRA D842V mutācija un kuri iekļauti šajā pētījumā, kas sniedz dažus provizoriskus salīdzinošos drošuma datus.

PDGFRA D842V mutācija

Kopumā 38 pacienti ar nerezecējamu vai metastātisku GIST ar PDGFRA D842V mutāciju tika iekļauti un ārstēti ar avapritiniba-300 mg vai 400 mg sākuma devu vienu reizi dienā. Pētījumā NAVIGATOR 71% pacientu ar nerezecējamu vai metastātisku GIST ar PDGFRA D842V mutāciju terapijas laikā deva tika samazināta līdz 200 mg vai 100 mg vienu reizi dienā. Laika mediāna līdz

devas samazināšanai bija 12 nedēļas. GIST pacientiem bija jābūt nerezecējamai vai metastātiskai slimībai un dokumentētai PDGFRA D842V mutācijai, ko nosaka ar lokāli pieejamu diagnostikas testu. Pēc 12 mēnešiem 27 pacienti joprojām lietoja avapritinibu: 22% saņēma 300 mg vienu reizi dienā, 37% saņēma 200 mg vienu reizi dienā un 41% saņēma 100 mg vienu reizi dienā.

Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības raksturojums bija: vecuma mediāna 64 gadi (diapazons: no 29 līdz 90 gadiem), 66% vīriešu, 66% baltās rases pārstāvju, ECOG FS 0–2 (61% un 5% pacientu ECOG statuss attiecīgi bija 1 un 2), 97% bija metastātiska slimība, 58% lielākais mērķa bojājums bija >5 cm, 90% bija iepriekš veikta ķirurģiska rezekcija un iepriekšējo tirozīnkināzes inhibitoru izvēles terapiju skaita mediāna bija 1 (diapazons: no 0 līdz 5).

Pētījuma BLU-285-1101 (NAVIGATOR) efektivitātes rezultāti GIST pacientiem ar PDGFRA D842V mutāciju ir apkopoti 5. tabulā. Dati atspoguļo novērošanas ilguma mediānu 26 mēneši visiem pacientiem ar PDGFRA D842V mutācijām, kas bija dzīvi, OS mediāna netika sasniegta, 74% pacientu esot dzīviem. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 24 mēneši. Radiogrāfiski audzēju samazināšanās tika novērota 98% pacientu.

5. tabula. PDGFRA D842V mutācijas efektivitātes rezultāti pacientiem ar GIST (pētījums NAVIGATOR)

Efektivitātes rādītājs	N = 38
mRECIST 1.1 ORR¹, (%) (95% TI)	95 (82,3; 99,4)
CR	13
PR	82
DOR (mēneši), mediāna (TI)	22,1 (14,1; NE)

Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; CR=pilnīga atbilde reakcija; DOR=atbildes reakcijas ilgums; mRECIST 1.1=atbildes reakcijas novērtēšanas kritēriji norobežotiem audzējiem v1.1, kas pielāgoti pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku GIST; N=pacientu skaits; NE=nav novērtējams; ORR=vispārējās atbildes reakcijas rādītājs; PR=daļēja atbildes reakcija.

¹ ORR tiek definēts kā pacienti, kuri sasniedza CR vai PR (CR + PR).

Pacientiem ar PDGFRA D842V mutācijas GIST, kuri tika ārstēti ar sākuma devām 300 vai 400 mg vienu reizi dienā, ORR, pamatojoties uz centrālo radioloģijas pārskatu saskaņā ar mRECIST v1.1 kritērijiem, bija 95%.

Pamatojoties uz provizoriskiem notiekošā 3. fāzes pētījuma BLU-285-1303 (VOYAGER) rezultātiem 13 pacientu ar PDGFRA D842V mutācijām apakšgrupā, par daļēju atbildes reakciju ziņoja 3 no 7 pacientiem avapritiniba grupā (ORR 43%) un nevienam no 6 pacientiem regorafeniba grupā (ORR 0%). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna nebija nosakāma pacientiem ar PDGFRA D842V mutācijām, kuri randomizēti, lai saņemtu avapritinibu (95% TI: 9,7, NE), salīdzinot ar 4,5 mēnešiem pacientiem, kuri saņēma regorafenibu (95% TI: 1,7, NE).

Klīniskie pētījumi par progresējošu sistēmisku mastocitozi

Avapritiniba-efektivitāte un drošums tika novērtēti daudzcentru, vienas grupas, atklātā 2. fāzes pētījumā BLU-285-2202 (PATHFINDER). Piemērotajiem pacientiem bija jābūt ECOG FS novērtējumam no 0 līdz 3. Tika izslēgti pacienti ar augstu un ļoti augstu AHN risku, piemēram, AML vai augsta riska MDS, un ar Filadelfijas hromosomas pozitīviem ļaundabīgiem audzējiem. Paliatīvās un uzturošās aprūpes zāles bija atļautas. Atbildes reakcijas izvērtējamā populācija saskaņā ar modificētajiem IWG-MRT-ECNM kritērijiem, kā nolēmusi centrālā komiteja, ietver pacientus ar AdvSM diagnozi, kuri bija saņēmuši vismaz 1 avapritiniba-devu, kuriem bija veikti vismaz 2 kaulu smadzeņu novērtējumi pēc sākuma stāvokļa un kuri ir bijuši pētījumā vismaz 24 nedēļas vai kuriem bijusi pētījuma beigu vizīte. Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija ORR saskaņā ar modificētajiem IWG-MRT-ECNM kritērijiem, kā nolēmusi centrālā komiteja.

No 107 pacientiem, kas tika iekļauti pētījumā, 67 pacientiem bija vismaz viena iepriekšēja sistēmiska terapija, un viņi tika ārstēti ar sākuma devu 200 mg perorāli vienu reizi dienā.

Primārā efektivitātes mērķa kritērija novērtējums tika balstīts uz kopumā 47 pacientiem ar AdvSM, kuriem bija iespējama novērtēšana saskaņā ar modificētajiem IWG-MRT-ECNM atbildes reakcijas kritērijiem, kuri bija iekļauti pētījumā un kuri bija saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju sistēmisku terapiju un saņēma avapritiniba_sākuma devu 200 mg; 78,7% pacientu iepriekš bija saņēmuši midostaurīnu, 17,0% – kladribīnu, 14,9% – alfa interferonu, 10,6% – hidroksikarbamīdu un 6,4% – azacitidīnu. Trīsdesmit septiņiem (79%) no 47 pacientiem ar AdvSM, kuri iepriekš bija saņēmuši vismaz vienu sistēmisku terapiju un avapritiniba sākuma devu 200 mg, terapijas kursa laikā deva tika samazināta vienu vai vairākas reizes, un laika mediāna līdz devas samazināšanai bija 6 nedēļas. Pētījuma populācijas raksturojums bija šāds: vecuma mediāna 69 gadi (diapazons: no 31 līdz 86 gadiem), 70% vīriešu, 92% baltās rases pārstāvju, ECOG FS 0-3 (66% un 34% pacientu ECOG FS attiecīgi bija 0-1 un 2-3), un 89% bija nosakāma KIT D816V mutācija. Pirms avapritiniba_terapijas uzsākšanas kaulu smadzeņu tuklo šūnu infiltrāta mediāna bija 70%, seruma triptāzes līmeņa mediāna bija 325 ng/ml, un KIT D816V mutāciju alēļu frakcijas (MAF) mediāna bija 26,2%.

Efektivitātes rezultāti pacientiem ar AdvSM, kuri bija iekļauti pētījumā un bija saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju sistēmisku terapiju un avapritiniba_sākuma devu 200 mg vienu reizi dienā ar vidējo novērošanas ilgumu 12 mēneši, ir apkopoti 6. tabulā.

6. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar progresējošu sistēmisku mastocitozi, kuri bija saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju sistēmisku terapiju, pētījumā PATHFINDER

Efektivitātes rādītājs	Kopā	ASM	SM-AHN	MCL
ORR¹ modificētajam IWG-MRT-ECNM, n (%) (95% ticamības intervāls)	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)
Atbildes reakcija saskaņā ar modificēto IWG-MRT-ECNM kategoriju, n (%)				
CR	1 (2)	0	1 (3)	0
CRh	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
PR	19 (40)	3 (38)	13 (45)	0
TI	4 (9)	0	3 (10)	3 (30)
				1 (10)
DOR² (mēneši), mediāna (95% ticamības intervāls)	N = 28 NR (NE; NE)	N = 5 NR (NE; NE)	N = 19 NR (NE; NE)	N = 4 NR (NE; NE)
DOR rādītājs 12 mēnešos, %	100,0	100,0	100,0	100,0
DOR rādītājs 12 mēnešos, %	85,6	NE	83,3	NE
Laiks līdz atbildes reakcijai (mēneši), mediāna (min., maks.)	N = 28 1,9 (0,5; 12,2)	N = 5 2,3 (1,8; 5,5)	N = 19 1,9 (0,5; 5,5)	N = 4 3,6 (1,7; 12,2)
Laiks līdz CR/CRh (mēneši), mediāna (min, maks.)	N = 5 3,7 (1,8; 14,8)	N = 2 2,8 (1,8; 3,7)	N = 3 5,6 (1,8; 14,8)	N = 0 NE

Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; CR=pilnīga remisija; CRh= pilnīga remisija ar daļēju perifēro asiņu šūnu atjaunošanos; DOR=atbildes reakcijas ilgums; NE=nav novērtējams; NR=netika sasniegts; ORR=vispārējais atbildes reakcijas rādītājs;-PR=daļēja remisija

¹ ORR atbilstoši modificētajam IWG-MRT-ECNM ir definēts kā pacienti, kuri sasnieguši CR, CRh, PR vai TI (CR + CRh + PR+TI)

² Aprēķināts pēc Kaplāna-Meijera analīzes

Starp pacientiem, kuri pēc vismaz vienas iepriekšējas sistēmiskas terapijas tika ārstēti ar avapritinibu ar sākuma devu 200 mg vienu reizi dienā, 83,1% pacientu tuklo šūnu skaits kaulu smadzenēs bija samazinājies par $\geq 50\%$, un 58,5% pacientu pilnībā izzuda tuklo šūnu sakopojumi kaulu smadzenēs; 88,1% pacientu triptāzes līmenis serumā pazeminājās par $\geq 50\%$, bet 49,3% pacientu triptāzes līmenis serumā pazeminājās līdz < 20 ng/ml; 68,7% pacientu KIT D816V MAF asinīs samazinājās par $\geq 50\%$, un 60,0% pacientu liesas tilpums samazinājās par $\geq 35\%$, salīdzinot ar sākotnējo līmeni.

Atbalstošā daudzcentru, vienas grupas, atklātā 1. fāzes pētījumā BLU-285-2101 (EXPLORER) ORR saskaņā ar mIWG-MRT-ECNM kritērijiem bija 73% (95% ticamības intervāls: 39,0; 94,0) 11 pacientiem ar AdvSM, kuri iepriekš bija saņēmuši vismaz vienu sistēmisku terapiju un kuri saņēma avapritiniba sākuma devu 200 mg vienu reizi dienā.

Gados vecāki pacienti

Nerezecējams vai metastātisks GIST

Četrdesmit divi procenti pacientu, kuri pētījumā NAVIGATOR saņēma AYVAKYT 300 mg un 400 mg sākuma devu vienu reizi dienā, bija 65 gadus veci vai vecāki. Salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem, vispārējas efektivitātes atšķirības netika novērotas. Pieejami tikai ierobežoti dati par avapritiniba lietošanu 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem (8% (3 no 38)).

Progresējoša sistēmiska mastocitoze

Pētījumā PATHFINDER no 47 pacientiem, kuri saņēma AYVAKYT ar sākuma devu 200 mg un kuri bija saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju sistēmisku terapiju, 64% bija 65 gadus veci vai vecāki, bet 21% bija 75 gadus veci un vecāki. Netika novērotas vispārīgas efektivitātes atšķirības starp pacientiem ≥ 65 gadu vecumā un pacientiem < 65 gadu vecumā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus AYVAKYT vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar recidivējošu/refraktāru norobežotu audzēju ar mutācijām KIT vai PDGFRA (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus AYVAKYT visās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar mastocitozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nerezecējams vai metastātisks GIST (deva 300 mg vienu reizi dienā)

Pēc avapritiniba lietošanas vienu reizi dienā līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 15 dienu laikā. Pēc vienreizējas un atkārtotas avapritiniba devas avapritiniba sistēmiskā iedarbība bija proporcionāla devu diapazonā no 30 līdz 400 mg vienu reizi dienā pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku GIST. Līdzsvara koncentrācijas ģeometriskā vidējā (CV%) maksimālā koncentrācija (C_{max}) un laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC_{0-tau}), lietojot 300 mg avapritiniba vienu reizi dienā, attiecīgi bija 813 ng/ml (52%) un 15400 h•ng/ml (48%). Ģeometriskā vidējā uzkrāšanās attiecība pēc atkārtotas lietošanas bija no 3,1 līdz 4,6.

Progresējoša sistēmiska mastocitoze (200 mg vienu reizi dienā)

Pacientiem ar AdvSM devu diapazonā no 30 mg līdz 400 mg vienu reizi dienā avapritiniba C_{max} un AUC līdzsvara koncentrācijas stāvoklī palielinājās proporcionāli. Avapritiniba ģeometriskā vidējā (CV%) C_{max} un AUC_{0-24} līdzsvara koncentrācijas stāvoklī, lietojot 200 mg vienu reizi dienā, attiecīgi bija 377 ng/ml (62%) un 6600 h•ng/ml (54%). Ģeometriskā vidējā uzkrāšanās attiecība pēc atkārtotas lietošanas (30-400 mg) bija 2,6 līdz 5,8.

Uzsūkšanās

Pēc vienreizēju 30 – 400 mg avapritiniba devu iekšķīgas lietošanas laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai (T_{max}) bija no 2 līdz 4 stundām pēc devas lietošanas. Absolūtā biopieejamība nav noteikta. Populācijai novērtētā avapritiniba vidējā perorālā biopieejamība pacientiem ar AdvSM ir par 20% zemāka nekā pacientiem ar GIST.

Uztura ietekme

Avapritiniba C_{max} un AUC_{inf} paaugstinājās attiecīgi par 59% un 29% veselām pētāmām personām, kuras saņēma avapritinību pēc treknas maltītes (aptuveni 909 kalorijas, 58 gramu ogļhidrātu, 56 gramu tauku un 43 gramu olbaltumvielu), salīdzinot ar C_{max} un AUC_{inf} pēc badošanās naktī.

Izkliede

Avapritiniba saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām *in vitro* ir 98,8%, un saistīšanās nav atkarīga no koncentrācijas. Asins un plazmas attiecība ir 0,95. Populācijā novērtētais avapritiniba vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}/F) ir 1232 l ar vidējo lieso ķermeņa masu 56,8 kg.

Biotransformācija

In vitro pētījumi pierādīja, ka avapritiniba oksidatīvo metabolismu galvenokārt mediē CYP3A4, CYP3A5 un nelielā apjomā CYP2C9. CYP2C9 un CYP3A relatīvais ieguldījums avapritiniba *in vitro* metabolismā bija attiecīgi 15,1% un 84,9%. Glikuronīda M690 veidošanos galvenokārt katalizē UGT1A3.

Pēc vienas, aptuveni 310 mg (~100 μ Ci) [14 C] avapritiniba devas veselām pētāmām personām, oksidēšanās, glikuronidācija, oksidatīvā deaminēšana un *N*-dealkilēšana bija galvenie metabolisma ceļi. Galvenie cirkulējošie radioaktīvie komponenti bija neizmainīts avapritinibs (49%) un metabolīti, M690 (hidroksiglikuronīds; 35%) un M499 (oksidatīvā deaminēšana; 14%). Pēc 300 mg avapritiniba iekšķīgas lietošanas vienu reizi dienā pacientiem M499, BLU111207 un BLU111208 būtisko enantiomēru līdzsvara koncentrācijas AUC ir aptuveni 35% un 42% no avapritiniba AUC. Salīdzinot ar avapritinību (IC_{50} = 4 nM), enantiomēri BLU111207 (IC_{50} = 41,8 nM) un BLU111208 (IC_{50} = 12,4 nM) ir 10,5 un 3,1 reizes mazāk iedarbīgi pret KIT D816V *in vitro*.

In vitro pētījumi pierādīja, ka avapritinibs ir tiešs CYP3A inhibitors un no laika atkarīgs CYP3A4 inhibitors klīniski nozīmīgās koncentrācijās (skatīt 4.5. apakšpunktu). *In vitro* avapritinibs klīniski nozīmīgās koncentrācijās neinhibēja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6.

In vitro avapritinibs klīniski nozīmīgās koncentrācijās inducēja CYP3A (skatīt 4.5. apakšpunktu). *In vitro* avapritinibs klīniski nozīmīgās koncentrācijās neinducēja CYP1A2 vai CYP2B6.

Eliminācija

Pēc vienreizējām AYYAKYT devām pacientiem ar GIST un pacientiem ar AdvSM vidējais avapritiniba eliminācijas pusperiods plazmā bija attiecīgi no 32 līdz 57 stundām un no 20 līdz 39 stundām.

Populācijā novērtētais avapritiniba vidējais šķietamais klīrenss (CL/F) GIST gadījumā ir 16 l/h. Novērtētais avapritiniba CL/F pacientu ar AdvSM populācijā ārstēšanas sākumā ir 21,1 l/h, kam seko no laika atkarīga samazināšanās līdz 16 l/h pēc 15 dienām. CL/F atšķirība starp indivīdiem ir 42% līdzsvara stāvoklī.

Pēc vienreizējas aptuveni 310 mg (~100 μ Ci) [14 C] avapritiniba devas iekšķīgas lietošanas veselām pētāmām personām 70% radioaktīvās devas izdalījās ar fēcēm un 18% – ar urīnu. Neizmainīts avapritinibs bija 11% un 0,23% no lietotās radioaktīvās devas, kas attiecīgi izdalījās ar fēcēm un urīnu.

Avapritiniba ietekme uz transportolbaltumvielām

In vitro avapritinibs klīniski nozīmīgās koncentrācijās nav P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K un BSEP substrāts.

Avapritinibs ir P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K un BSEP inhibitors *in vitro* (skatīt 4.5. apakšpunktu). *In vitro* avapritinibs klīniski nozīmīgās koncentrācijās neinhibēja OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 vai OCT2.

Kuņģa skābi mazinošas aktīvās vielas

Klīniski zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. Pamatojoties gan uz populācijas, gan uz beznodalījumu farmakokinētikas analīzēm pacientiem ar GIST un AdvSM, kuri lieto kuņģa skābes mazinošus līdzekļus, kuņģa skābes reducējošu līdzekļu iedarbība uz avapritiniba biopieejamību nav klīniski nozīmīga.

Īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka vecumam (18-90 gadi), ķermeņa masai (40-156 kg), dzimumam un albumīna koncentrācijai nav ietekmes uz avapritiniba iedarbību. Protonu sūkņa inhibitoru (PSI) vienlaicīga lietošana attiecībā uz biopieejamību (F) un liesā ķermeņa masa attiecībā uz šķīstamo centrālo izkliedes tilpumu (V_c/F) tika identificētas kā nozīmīgi kovariāti, kas ietekmē avapritiniba iedarbību. Liesajai ķermeņa masai (30 kg līdz 80 kg) bija neliela ietekme uz C_{max} līdzsvara stāvoklī (+/- 5%), savukārt vienlaicīga PSI lietošana izraisīja AUC un C_{max} samazināšanos par ~17%. Šāda neliela ietekme uz iedarbību nav klīniski nozīmīga, ņemot vērā FK mainīgumu (>40% CV), un nav sagaidāms, ka tā ietekmētu efektivitāti vai drošumu. Netika konstatēta būtiska rases ietekme uz avapritiniba farmakokinētiku, lai gan nelielais melnās rases (N=26) un aziātu (N=25) pētāmo personu skaits ierobežo secinājumus, ko var izdarīt, pamatojoties uz rasi.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā eliminācija caur aknām ir galvenais avapritiniba izvadīšanas veids, aknu darbības traucējumi var paaugstināt avapritiniba koncentrāciju plazmā. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, avapritiniba iedarbība bija līdzīga 72 pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis normas augšējā robežā [NAR] un ASAT > NAR vai kopējais bilirubīna līmenis no >1 līdz 1,5 reizēm lielāks par NAR un jebkāda līmeņa ASAT), 13 pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis no >1,5 līdz 3,0 reizēm lielāks par NAR un jebkāda līmeņa ASAT), un 402 pacientiem ar normālu aknu darbību (kopējai bilirubīna un ASAT līmenis NAR). Avapritiniba farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis >3,0 reizes virs NAR un ASAT) nav pētīta.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, avapritiniba iedarbība bija līdzīga 136 pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CLCr 60-89 ml/min), 52 pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CLCr 30-59 ml/min) un 298 pacientiem ar normālu nieru darbību (CLCr \geq 90 ml/min), liecinot, ka pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Avapritiniba farmakokinētika pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLCr 15-29 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā (CLCr <15 ml/min) nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi

Avapritinibs tika novērtēts atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos līdz 6 mēnešiem žurkām un līdz 9 mēnešiem suņiem. Asiņošana galvas smadzenēs un hipospermatoģenēze suņiem, kā arī olnīcu asiņošana žurkām nebija atgriezeniska 2 mēnešu atvaseļošanās periodā.

Atkārtotu devu pētījumi ar suņiem liecināja par asiņošanu un asinsvadu apvalka tūsku smadzenēs, lietojot devas, kas \geq 0,4 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam, lietojot 300 mg klīnisko devu vienu reizi dienā. Žurkām bija krampji, kas bija potenciāli sekundāri Nav 1.2 inhibīcijai, ja sistēmiskā iedarbība bija \geq 8 reizes augstāka nekā iedarbība pacientiem, lietojot 300 mg klīnisko devu vienu reizi dienā. Šādu iedarbību suņiem nenovēroja.

Genotoksicitāte/kancerogenitāte

Avapritinibs nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reversās mutācijas testā (Eimsa testā). Tas bija pozitīvs *in vitro* hromosomu aberācijas testā cilvēka perifēro asiņu limfocītu kultūrā, bet negatīvs gan žurku kaulu smadzeņu mikrokodolu testā, gan hromosomu bojājumu aknu šūnu gēla elektroforēzes (*Comet*) testos un tādējādi tas kopumā nav genotoksisks. Avapritiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Ar reprodukciju un attīstību saistīta toksicitāte

Tika veikts kombinēts tēviņu un mātīšu fertilitātes un agrīnas embrionālās attīstības pētījums ar žurkām, lietojot perorālās avapritiniba devas 3, 10 un 30 mg/kg dienā tēviņiem un 3, 10 un 20 mg/kg dienā mātītēm. Žurku tēviņiem devas tika dotas 4 nedēļas pirms pārošanās un pārošanās laikā, bet žurku mātītēm – 2 nedēļas pirms pārošanās un līdz 7. grūsnības dienai. Ietekmi uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti nenovēroja. 30 mg/kg/dienā ievadīšana žurkām izraisīja AUC, kas bija aptuveni 9 reizes augstāka par iedarbību cilvēkiem, lietojot 300 mg devu.

Avapritinibs nonāca sēklas šķidrumā, kurā tā koncentrācija atbilda 0,5 reizēm no koncentrācijas cilvēka plazmā, lietojot 200 mg. Žurku mātītēm palielinājās pirmsimplantācijas zudums, lietojot devu 20 mg/kg/dienā (12,6 reizes pārsniedzot iedarbību cilvēkiem, lietojot 200 mg), un agrīnas rezorbcijas pie devām ≥ 10 mg/kg (6,3 reizes pārsniedzot iedarbību cilvēkiem ar 200 mg) ar vispārēju dzīvotspējīgu embriju skaita samazināšanos, lietojot devas ≥ 10 mg/kg. Žurku mātītēm tika novērota arī *Corpora lutea* cistiskā deģenerācija un maksts mucifikācija, saņemot avapritinību līdz 6 mēnešiem devās, kas ir lielākas vai vienādas ar 3 mg/kg/dienā (apmēram 3,0 reizes pārsniedzot iedarbību cilvēkiem, pamatojoties uz AUC pie 200 mg devas).

Embrija un augļa attīstības toksicitātes pētījumā ar žurkām avapritinibam bija embriotoksiska un teratogēna iedarbība (augļa ķermeņa masas un dzīvotspējas samazināšanās, kā arī viscerālo un skeleta anomāliju palielināšanās).

Atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos tika novērota spermas veidošanās samazināšanās un sēklinieku masas samazināšanās žurku tēviņiem un hipospermatoģenēze suņiem, kuriem tika ievadīts avapritinibs, iedarbībai attiecīgi 1 līdz 5 reizes un 1 reizi pārsniedzot to, kāda ir cilvēkam, lietojot 200 mg devu.

Fototoksicitātes pētījumi

In vitro fototoksicitātes pētījums ar 3T3 peļu fibroblastiem, kā arī fototoksicitātes pētījums ar pigmentētām žurkām pierādīja, ka avapritinibam ir neliels fototoksicitātes potenciāls.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Kopovidons
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Talks
Makrogols 3350
Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)

Uzdrukā tinte (tikai 100 mg, 200 mg un 300 mg apvalkotajām tabletēm)
Šellakas glazūra 45% (20% esterificēta) etanolā
Briljanzilais FCF (E133)
Titāna dioksīds (E171)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

AYVAKYT 25 mg un 50 mg apvalkotās tabletes
3 gadi

AYVAKYT 100 mg, 200 mg un 300 mg apvalkotās tabletes
4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu vāciņu (polipropilēna) un folijas pārklājumu (karstuma indukcijas folija uz papīra masas pamatnes), un desikantu iepakojumā.

Katrā kastītē ir viena pudele, kurā ir 30 apvalkotās tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

AYVAKYT 25 mg apvalkotās tabletes
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg apvalkotās tabletes
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg apvalkotās tabletes
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg apvalkotās tabletes
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg apvalkotās tabletes
EU/1/20/1473/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 24. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 15. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai tālāk apstiprinātu avapritinība drošumu un efektivitāti pieaugušu pacientu ar nerezecējamu vai metastātisku GIST ar PDGFRA D842V mutāciju ārstēšanai, RAĪ jāiesniedz drošuma un efektivitātes novērošanas pētījuma rezultāti ar pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku PDGFRA D842V mutācijas GIST.	2027. gada decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 25 mg APVALKOTĀS TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AYVAKYT 25 mg apvalkotās tabletes
avapritinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg avapritiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nenorijiet desikantu, kas atrodams pudelē.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1473/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

AYVAKYT 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS – 25 mg APVALKOTĀS TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AYVAKYT 25 mg apvalkotās tabletes
avapritinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg avapritiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nenorijiet desikantu, kas atrodams pudelē.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1473/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 50 mg APVALKOTĀS TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AYVAKYT 50 mg apvalkotās tabletes
avapritinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg avapritiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nenorijiet desikantu, kas atrodams pudelē.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1473/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

AYVAKYT 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS – 50 mg APVALKOTĀS TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AYVAKYT 50 mg apvalkotās tabletes
avapritinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg avapritiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nenorijiet desikantu, kas atrodams pudelē.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1473/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 100 mg APVALKOTĀS TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AYVAKYT 100 mg apvalkotās tabletes
avapritinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg avapritiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nenorijiet desikantu, kas atrodams pudelē.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1473/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

AYVAKYT 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES MARĶĒJUMS – 100 mg APVALKOTĀS TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AYVAKYT 100 mg apvalkotās tabletes
avapritinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg avapritiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nenorijiet desikantu, kas atrodams pudelē.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1473/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 200 mg APVALKOTĀS TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AYVAKYT 200 mg apvalkotās tabletes
avapritinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg avapritiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nenorijiet desikantu, kas atrodams pudelē.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1473/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

AYVAKYT 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS – 200 mg APVALKOTĀS TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AYVAKYT 200 mg apvalkotās tabletes
avapritinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg avapritiniba.

PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nenorijiet desikantu, kas atrodams pudelē.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1473/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 300 mg APVALKOTĀS TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AYVAKYT 300 mg apvalkotās tabletes
avapritinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg avapritiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nenorijiet desikantu, kas atrodams pudelē.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1473/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

AYVAKYT 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS – 300 mg APVALKOTĀS TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AYVAKYT 300 mg apvalkotās tabletes
avapritinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg avapritiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nenorijiet desikantu, kas atrodams pudelē.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1473/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

AYVAKYT 25 mg apvalkotās tabletes *avapritinib*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir AYVAKYT un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms AYVAKYT lietošanas
3. Kā lietot AYVAKYT
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt AYVAKYT
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir AYVAKYT un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir AYVAKYT

AYVAKYT ir zāles, kas satur aktīvo vielu avapritinibu.

Kādam nolūkam AYVAKYT lieto

AYVAKYT lieto pieaugušajiem, lai ārstētu agresīvu sistēmisku mastocitozi (ASM), sistēmisku mastocitozi ar saistītu hematoloģisku audzēju (SM-AHN) vai tuklo šūnu leikozi (MCL) pēc vismaz vienas sistēmiskas terapijas. Tie ir traucējumi, kuru gadījumā organisms ražo pārāk daudz tuklo šūnu, kas ir balto asins šūnu veids. Simptomi rodas, kad pārāk daudz tuklo šūnu iekļūst dažādos orgānos, piemēram, aknās, kaulu smadzenēs vai liesā. Šīs tuklās šūnas izdala arī tādas vielas kā histamīnu, kas izraisa dažādus vispārējus simptomus, kas Jums varētu būt, kā arī rada bojājumus iesaistītajiem orgāniem.

ASM, SM-AHN un MCL kopā sauc par progresējošu sistēmisku mastocitozi (*advanced systemic mastocytosis*, AdvSM).

Kā AYVAKYT darbojas

AYVAKYT aptur organisma olbaltumvielu grupas, ko sauc par kināzēm, aktivitāti. Pacienti ar AdvSM parasti ir izmaiņas (mutācijas) tuklo šūnu gēnos, kas iesaistīti specifisku, ar šo šūnu augšanu un izplatīšanos saistītu kināžu veidošanā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā AYVAKYT darbojas vai kāpēc šīs zāles ir parakstītas Jums, lūdzu, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms AYYAKYT lietošanas

Nelietojiet AYYAKYT šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret avapritinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms AYYAKYT lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- **ja Jums ir bijusi asinsvadu aneirisma** (asinsvada sienīgas izspiešanās un vājināšanās) vai **asiņošana smadzenēs pēdējā gada laikā;**
- **ja Jums ir zems trombocītu skaits.**

Ievērojiet īpašu piesardzību, lietojot šīs zāles:

- Jums var attīstīties tādi simptomi kā **stipras galvassāpes, redzes traucējumi, stipra miegainība vai ļoti izteikts vājums vienā ķermeņa pusē (asiņošanas galvas smadzenēs pazīmes)**. Ja tie parādās, nekavējoties sazinieties ar ārstu un uz laiku pārtrauciet ārstēšanu. Pacientiem ar AdvSM ārsts pirms ārstēšanas uzsākšanas novērtēs Jūsu trombocītu skaitu un uzraudzīs to, kā nepieciešams, ārstēšanas ar avapritinibu laikā;
- ārstēšana ar šīm zālēm var **paaugstināt asiņošanas risku**. Avapritinibs var izraisīt asiņošanu gremošanas sistēmā, piemēram, kuņģī, taisnajā zarnā vai zarnās. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijuši vai ir kādi ar asiņošanu saistīti traucējumi un ja Jūs lietojat varfarīnu, fenpropionu vai citas zāles, kas šķīdina asinis, lai novērstu asins recekļu veidošanos. Pirms sākat lietot avapritinibu, ārsts var izlemt veikt asins analīzes. Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas šādi simptomi: asinis fēcēs vai melnas fēces, sāpes vēderā, asiņu atklepošana/vemšana;
- Jums var arī rasties **atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekmes uz kognitīvajām spējām pazīmes)**. Avapritinibs dažreiz var izmainīt to, kā Jūs domājat un kā Jūs atceraties informāciju. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šie simptomi vai ja kāds ģimenes loceklis, aprūpētājs vai kāds, kurš Jūs pazīst, pamana, ka kļūstat aizmāršīgs vai esat apjucis;
- ārstēšanas laikā ar šīm zālēm nekavējoties pastāstiet ārstam, **ja strauji pieņematies svarā, rodas sejas vai ekstremitāšu pietūkums, ir apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums**. Šīs zāles var izraisīt ūdens aizturi (nopietnu šķidruma aizturi) Jūsu organismā;
- Avapritinibs var izraisīt **sirds ritma traucējumus**. Ārstēšanas laikā ar avapritinibu ārsts var veikt pārbaudes, lai novērtētu šos traucējumus. Pastāstiet ārstam, ja, lietojot šīs zāles, Jums rodas reibonis, ģībonis vai sirdsdarbības traucējumi;
- Jums var rasties **smagi kuņģa un zarnu darbības traucējumi (caureja, slikta dūša un vemšana)**. Ja rodas šie simptomi, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības;
- lietojot šīs zāles, Jūs varat kļūt **jutīgāks pret sauli**. Ir svarīgi nosegt saules iedarbībai pakļautās ādas vietas un lietot sauļošanās līdzekli ar augstu saules aizsargfaktoru (SPF).

Kamēr lietojat avapritinibu, ārsts Jūs lūgs regulāri veikt asins analīzes. Jūs arī regulāri tiksiet svērts.

Plašāku informāciju skatīt 4. punktā.

Bērni un pusaudži

AYYAKYT nav pētītas bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un AYYAKYT

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. AYYAKYT var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un dažas citas zāles var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Pirms AYWAKYT lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm.

Šīs zāles var pastiprināt avapritiniba iedarbību un var pastiprināt to blakusparādības:

- boceprevīrs – lieto C hepatīta ārstēšanai;
- kobicistats, indinavīrs, lopinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, sakvinavīrs – lieto HIV infekciju/AIDS ārstēšanai;
- klaritromicīns, eritromicīns, telitromicīns – lieto baktēriju infekciju ārstēšanai;
- itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols – lieto nopietnu sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- konivaptāns – lieto zema nātrija līmeņa asinīs (hiponatriēmijas) ārstēšanai.

Šīs zāles var samazināt avapritiniba iedarbību:

- rifampicīns – lieto tuberkulozes (TB) un dažu citu baktēriju infekciju ārstēšanai;
- karbamazepīns, fenitoīns, fosfenitoīns, primidons, fenobarbitāls – lieto epilepsijas ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) – augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- bosentāns – lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai;
- efavirens un etravirīns – lieto HIV infekciju/AIDS ārstēšanai;
- modafinils – lieto miega traucējumu ārstēšanai;
- dabrafenibs – lieto noteiktu vēžu ārstēšanai;
- nafcilīns – lieto noteiktu baktēriju infekciju ārstēšanai;
- deksametazons – lieto, lai mazinātu iekaisumu.

Šīs zāles var ietekmēt to, cik labi šīs zāles iedarbojas vai pastiprināt to blakusparādības:

- alfentanils – lieto sāpju kontrolei operāciju un medicīnisko procedūru laikā;
- atazanavīrs – lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai;
- midazolāms – lieto anestēzijai, sedācijai vai trauksmes mazināšanai;
- simvastatīns – lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- sirolīms, takrolīms – lieto, lai novērstu orgānu transplantāta atgrūšanu.

Pirms jebkādu zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

AYVAKYT kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanas laikā ar AYWAKYT nedrīkst dzert greipfrūtu sulu vai ēst greipfrūtus.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ārstējoties ar šīm zālēm, izvairieties no grūtniecības, jo tās var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamās AYWAKYT lietošanas riskus grūtniecības laikā.

Pirms sākat ārstēšanu ar šīm zālēm, ārsts var pārbaudīt, vai Jums nav iestājusies grūtniecība.

Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode. Konsultējieties ar ārstu par efektīvām kontracepcijas metodēm, kas Jums varētu būt piemērotas.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Nav zināms, vai AYWAKYT izdalās mātes pienā. Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm un vismaz 2 nedēļas pēc pēdējās devas nedrīkst barot bērnu ar krūti. Konsultējieties ar ārstu par labāko veidu, kā šajā laikā barot bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

AYVAKYT var izraisīt simptomus, kas ietekmē Jūsu spēju koncentrēties un reaģēt (skatīt 4. punktu). Tādēļ AYVAKYT var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums ir šādas blakusparādības, esiet īpaši piesardzīgs, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

AYVAKYT satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot AYVAKYT

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Kādu AYVAKYT stiprumu lietot

Ieteicamā AYVAKYT deva būs atkarīga no Jūsu slimības – skatīt tālāk.

AYVAKYT ir pieejams dažāda stipruma tabletēs. Stiprumi ir 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg un 300 mg. Jūsu ārsts ieteiks Jums nepieciešamo tablešu stiprumu un skaitu.

AdvSM ārstēšana

Ieteicamā deva ir 200 mg iekšķīgi vienu reizi dienā.

Ja rodas blakusparādības, ārsts var mainīt devu, uz laiku vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu. Nemainiet devu un nepārtrauciet AYVAKYT lietošanu, ja vien to neliek ārsts.

Norijiet AYVAKYT tableti(-es) veselu(-as), uzdzerot glāzi ūdens, tukšā dūšā. Neēdiet vismaz 2 stundas pirms un vismaz 1 stundu pēc AYVAKYT lietošanas.

Ja pēc AYVAKYT devas lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo devu iepļānotajā laikā.

Ja esat lietojis AYVAKYT vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniskā palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot AYVAKYT

Ja izlaižat AYVAKYT devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties, ja vien nākamā iepļānotā deva nav paredzēta 8 stundu laikā. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu 8 stundu laikā, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās blakusparādības

Dažas blakusparādības var būt nopietnas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja rodas kāds no šiem simptomiem (skatīt arī 2. punktu):

- stipras galvassāpes, redzes traucējumi, stipra miegainība, ļoti izteikts vājums vienā ķermeņa pusē (asiņošanas smadzenēs pazīmes);
- atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekmes uz kognitīvajām spējām pazīmes).

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- garšas izmaiņas;
- atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekme uz kognitīvajām spējām);
- caureja;

- slikta dūša, rīstīšanās un vemšana;
- matu krāsas izmaiņas;
- pietūkums (piem., pēdas, potītes, sejas, acs, locītavas);
- nogurums;
- asins analīzes, kas parāda zemu trombocītu skaitu, kas bieži saistīts ar pastiprinātu zilumu veidošanos vai asiņošanu;
- asins analīzes, kas parāda samazinātu sarkano asins šūnu (anēmija) un balto asins šūnu skaitu.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- reibonis;
- samazināta jutība, nejutīgums, tirpšana vai paaugstināta jutība pret sāpēm rokās un kājās;
- asiņošana smadzenēs;
- pastiprināta asaru izdale;
- deguna asiņošana;
- elpas trūkums;
- grēmas;
- paaugstināts šķidrums daudzums vēderā;
- sausums, kas ietekmē acis, lūpas, muti un ādu;
- aizcietējums, vēdera uzpūšanās (gāzes);
- sāpes vēderā;
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana;
- izsitumi;
- matu izkrišana;
- sāpes;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē;
- zilumu veidošanās;
- asins analīzes, kas parāda paaugstinātu slodzi uz aknām un augstu bilirubīna – vielas, ko ražo aknas – līmeni.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- šķidrums ap sirdi;
- sarkana vai niezoša āda;
- asins analīzes, kas parāda samazinātu nieru darbību.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt AYYAKYT

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles marķējuma un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka pudele ir bojāta vai ir redzamas atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko AYVAKYT satur

- Aktīvā viela ir avapritinibs. Katra apvalkotā tablete satur 25 mg avapritiniba.
- Citas sastāvdaļas ir :
 - tabletes kodols satur: mikrokristālisku celulozi, kopovidonu, kroskarmelozes nātrija sāli un magnija stearātu (skatīt 2. punktu "AYVAKYT satur nātriju").
 - tabletes apvalks satur: talku, makrogolu 3350, polivinilspirtu un titāna dioksīdu (E171).

AYVAKYT ārējais izskats un iepakojums

AYVAKYT 25 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, baltas tabletes, kuru diametrs ir 9 mm, un kuru vienā pusē ir iespiests "BLU" un otrā pusē – "25".

AYVAKYT tiek piegādātas pudelē, kas satur 30 apvalkotās tabletes. Katrā kastītē ir viena pudele.

Desikanta iepakojumu turiet pudelē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/en>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

AYVAKYT 50 mg apvalkotās tabletes *avapritinib*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir AYVAKYT un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms AYVAKYT lietošanas
3. Kā lietot AYVAKYT
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt AYVAKYT
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir AYVAKYT un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir AYVAKYT

AYVAKYT ir zāles, kas satur aktīvo vielu avapritinibu.

Kādam nolūkam AYVAKYT lieto

AYVAKYT lieto pieaugušajiem, lai ārstētu agresīvu sistēmisku mastocitozi (ASM), sistēmisku mastocitozi ar saistītu hematoloģisku audzēju (SM-AHN) vai tuklo šūnu leikozi (MCL) pēc vismaz vienas sistēmiskas terapijas. Tie ir traucējumi, kuru gadījumā organisms ražo pārāk daudz tuklo šūnu, kas ir balto asins šūnu veids. Simptomi rodas, kad pārāk daudz tuklo šūnu iekļūst dažādos ķermeņa orgānos, piemēram, aknās, kaulu smadzenēs vai liesā. Šīs tuklās šūnas izdala arī tādas vielas kā histamīnu, kas izraisa dažādus vispārējus simptomus, kas Jums varētu būt, kā arī rada bojājumus iesaistītajiem orgāniem.

ASM, SM-AHN un MCL kopā sauc par progresējošu sistēmisku mastocitozi (*advanced systemic mastocytosis*, AdvSM).

Kā AYVAKYT darbojas

AYVAKYT aptur organisma olbaltumvielu grupas, ko sauc par kināzēm, aktivitāti. Pacientiem ar AdvSM parasti ir izmaiņas (mutācijas) tuklo šūnu gēnos, kas iesaistīti specifisku, ar šo šūnu augšanu un izplatīšanos saistītu kināžu veidošanā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā AYVAKYT darbojas vai kāpēc šīs zāles ir parakstītas Jums, lūdzu, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms AYWAKYT lietošanas

Nelietojiet AYWAKYT šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret avapritinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms AYWAKYT lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- **ja Jums ir bijusi asinsvadu aneirisma** (asinsvada sienīgas izspiešanās un vājināšanās) vai **asiņošana smadzenēs pēdējā gada laikā;**
- **ja Jums ir zems trombocītu skaits.**

Ievērojiet īpašu piesardzību, lietojot šīs zāles:

- Jums var attīstīties tādi simptomi kā **stipras galvassāpes, redzes traucējumi, stipra miegainība vai ļoti izteikts vājums vienā ķermeņa pusē (asiņošanas galvas smadzenēs pazīmes)**. Ja tie parādās, nekavējoties sazinieties ar ārstu un uz laiku pārtrauciet ārstēšanu. Pacientiem ar AdvSM ārsts pirms ārstēšanas uzsākšanas novērtēs Jūsu trombocītu skaitu un uzraudzīs to, kā nepieciešams, ārstēšanas ar avapritinibu laikā;
- ārstēšana ar šīm zālēm var **paaugstināt asiņošanas risku**. Avapritinibs var izraisīt asiņošanu gremošanas sistēmā, piemēram, kuņģī, taisnajā zarnā vai zarnās. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijuši vai ir kādi ar asiņošanu saistīti traucējumi un ja Jūs lietojat varfarīnu, fenpropumonu vai citas zāles, kas šķīdina asinis, lai novērstu asins recekļu veidošanos. Pirms sākat lietot avapritinibu, ārsts var izlemt veikt asins analīzes. Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas šādi simptomi: asinis fēcēs vai melnas fēces, sāpes vēderā, asiņu atklepošana/vemšana;
- Jums var arī rasties **atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekmes uz kognitīvajām spējām pazīmes)**. Avapritinibs dažreiz var izmainīt to, kā Jūs domājat un kā Jūs atceraties informāciju. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šie simptomi vai ja kāds ģimenes loceklis, aprūpētājs vai kāds, kurš Jūs pazīst, pamana, ka kļūstat aizmāršīgs vai esat apjucis;
- ārstēšanas laikā ar šīm zālēm nekavējoties pastāstiet ārstam, **ja strauji pieņematies svarā, rodas sejas vai ekstremitāšu pietūkums, ir apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums**. Šīs zāles var izraisīt ūdens aizturi (nopietnu šķidrums aizturi) Jūsu organismā;
- Avapritinibs var izraisīt **sirds ritma traucējumus**. Ārstēšanas laikā ar avapritinibu ārsts var veikt pārbaudes, lai novērtētu šos traucējumus. Pastāstiet ārstam, ja, lietojot šīs zāles, Jums rodas reibonis, ģībonis vai sirdsdarbības traucējumi;
- Jums var rasties **smagi kuņģa un zarnu darbības traucējumi (caureja, slikta dūša un vemšana)**. Ja rodas šie simptomi, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības;
- lietojot šīs zāles, Jūs varat kļūt **jutīgāks pret sauli**. Ir svarīgi nosegt saules iedarbībai pakļautās ādas vietas un lietot sauļošanās līdzekli ar augstu saules aizsargfaktoru (SPF).

Kamēr lietojat avapritinibu, ārsts Jūs lūgs regulāri veikt asins analīzes. Jūs arī regulāri tiksiet svērts.

Plašāku informāciju skatīt 4. punktā.

Bērni un pusaudži

AYWAKYT nav pētītas bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un AYWAKYT

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. AYWAKYT var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un dažas citas zāles var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Pirms AYWAKYT lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm.

Šīs zāles var pastiprināt avapritiniba iedarbību un var pastiprināt to blakusparādības:

- boceprevīrs – lieto C hepatīta ārstēšanai;
- kobicistats, indinavīrs, lopinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, sakvinavīrs – lieto HIV infekciju/AIDS ārstēšanai;
- klaritromicīns, eritromicīns, telitromicīns – lieto baktēriju infekciju ārstēšanai;
- itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols – lieto nopietnu sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- konivaptāns – lieto zema nātrija līmeņa asinīs (hiponatriēmijas) ārstēšanai.

Šīs zāles var samazināt avapritiniba iedarbību:

- rifampicīns – lieto tuberkulozes (TB) un dažu citu baktēriju infekciju ārstēšanai;
- karbamazepīns, fenitoīns, fosfenitoīns, primidons, fenobarbitāls – lieto epilepsijas ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) – augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- bosentāns – lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai;
- efavirens un etravirīns – lieto HIV infekciju/AIDS ārstēšanai;
- modafinils – lieto miega traucējumu ārstēšanai;
- dabrafenibs – lieto noteiktu vēžu ārstēšanai;
- nafcilīns – lieto noteiktu baktēriju infekciju ārstēšanai;
- deksametazons – lieto, lai mazinātu iekaisumu.

Šīs zāles var ietekmēt to, cik labi šīs zāles iedarbojas vai pastiprināt to blakusparādības:

- alfentanils – lieto sāpju kontrolei operāciju un medicīnisko procedūru laikā;
- atazanavīrs – lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai;
- midazolāms – lieto anestēzijai, sedācijai vai trauksmes mazināšanai;
- simvastatīns – lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- sirolīms, takrolīms – lieto, lai novērstu orgānu transplantāta atgrūšanu.

Pirms jebkādu zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

AYVAKYT kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanas laikā ar AYWAKYT nedrīkst dzert greipfrūtu sulu vai ēst greipfrūtus.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ārstējoties ar šīm zālēm, izvairieties no grūtniecības, jo tās var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamās AYWAKYT lietošanas riskus grūtniecības laikā.

Pirms sākat ārstēšanu ar šīm zālēm, ārsts var pārbaudīt, vai Jums nav iestājusies grūtniecība.

Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode. Konsultējieties ar ārstu par efektīvām kontracepcijas metodēm, kas Jums varētu būt piemērotas.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Nav zināms, vai AYWAKYT izdalās mātes pienā. Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm un vismaz 2 nedēļas pēc pēdējās devas nedrīkst barot bērnu ar krūti. Konsultējieties ar ārstu par labāko veidu, kā šajā laikā barot bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

AYVAKYT var izraisīt simptomus, kas ietekmē Jūsu spēju koncentrēties un reaģēt (skatīt 4. punktu). Tādēļ AYVAKYT var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums ir šādas blakusparādības, esiet īpaši piesardzīgs, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

AYVAKYT satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot AYVAKYT

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Kādu AYVAKYT stiprumu lietot

Ieteicamā AYVAKYT deva būs atkarīga no Jūsu slimības – skatīt tālāk.

AYVAKYT ir pieejams dažāda stipruma tabletēs. Stiprumi ir 50 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg un 300 mg. Jūsu ārsts ieteiks Jums nepieciešamo tablešu stiprumu un skaitu.

AdvSM ārstēšana

Ieteicamā deva ir 200 mg iekšķīgi vienu reizi dienā.

Ja rodas blakusparādības, ārsts var mainīt devu, uz laiku vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu. Nemainiet devu un nepārtrauciet AYVAKYT lietošanu, ja vien to neliek ārsts.

Norijiet AYVAKYT tableti(-es) veselu(-as), uzdzerot glāzi ūdens, tukšā dūšā. Neēdiet vismaz 2 stundas pirms un vismaz 1 stundu pēc AYVAKYT lietošanas.

Ja pēc AYVAKYT devas lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo devu iepļānotajā laikā.

Ja esat lietojis AYVAKYT vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniskā palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot AYVAKYT

Ja izlaižat AYVAKYT devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties, ja vien nākamā iepļānotā deva nav paredzēta 8 stundu laikā. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu 8 stundu laikā, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās blakusparādības

Dažas blakusparādības var būt nopietnas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja rodas kāds no šiem simptomiem (skatīt arī 2. punktu):

- stipras galvassāpes, redzes traucējumi, stipra miegainība, ļoti izteikts vājums vienā ķermeņa pusē (asiņošanas smadzenēs pazīmes);
- atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekmes uz kognitīvajām spējām pazīmes).

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- garšas izmaiņas;
- atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekme uz kognitīvajām spējām);
- caureja;

- slikta dūša, rīstīšanās un vemšana;
- matu krāsas izmaiņas;
- pietūkums (piem., pēdas, potītes, sejas, acs, locītavas);
- nogurums;
- asins analīzes, kas parāda zemu trombocītu skaitu, kas bieži saistīts ar pastiprinātu zilumu veidošanos vai asiņošanu;
- asins analīzes, kas parāda samazinātu sarkano asins šūnu (anēmija) un balto asins šūnu skaitu.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- reibonis;
- samazināta jutība, nejutīgums, tirpšana vai paaugstināta jutība pret sāpēm rokās un kājās;
- asiņošana smadzenēs;
- pastiprināta asaru izdale;
- deguna asiņošana;
- elpas trūkums;
- grēmas;
- paaugstināts šķidrums daudzums vēderā;
- sausums, kas ietekmē acis, lūpas, muti un ādu;
- aizcietējums, vēdera uzpūšanās (gāzes);
- sāpes vēderā;
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana;
- izsitumi;
- matu izkrišana;
- sāpes;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē;
- zilumu veidošanās;
- asins analīzes, kas parāda paaugstinātu slodzi uz aknām un augstu bilirubīna – vielas, ko ražo aknas – līmeni.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- šķidrums ap sirdi;
- sarkana vai niezoša āda;
- asins analīzes, kas parāda samazinātu nieru darbību.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt AYYAKYT

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles marķējuma un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka pudele ir bojāta vai ir redzamas atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko AYVAKYT satur

- Aktīvā viela ir avapritinibs. Katra apvalkotā tablete satur 50 mg avapritiniba.
- Citas sastāvdaļas ir :
 - tabletes kodols satur: mikrokristālisku celulozi, kopovidonu, kroskarmelozes nātrija sāli un magnija stearātu (skatīt 2. punktu "AYVAKYT satur nātriju").
 - tabletes apvalks satur: talku, makrogolu 3350, polivinilspirtu un titāna dioksīdu (E171).

AYVAKYT ārējais izskats un iepakojums

AYVAKYT 50 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, baltas tabletes, kuru diametrs ir 6 mm, un kuru vienā pusē ir iespiests "BLU" un otrā pusē – "50".

AYVAKYT tiek piegādātas pudelē, kas satur 30 apvalkotās tabletes. Katrā kastītē ir viena pudele.

Desikanta iepakojumu turiet pudelē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/en>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

AYVAKYT 100 mg apvalkotās tabletes avapritinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir AYVAKYT un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms AYVAKYT lietošanas
3. Kā lietot AYVAKYT
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt AYVAKYT
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir AYVAKYT un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir AYVAKYT

AYVAKYT ir zāles, kas satur aktīvo vielu avapritinibu.

Kādam nolūkam AYVAKYT lieto

AYVAKYT lieto pieaugušajiem, lai ārstētu:

- tāda veida gremošanas trakta vēzi, ko sauc par kuņģa-zarnu trakta stromas audzēju (GIST), ja to nav iespējams ārstēt ar ķirurģisku operāciju (neoperējams) vai arī tas ir izplatījies citās ķermeņa daļās (metastātisks) un tam ir specifiska mutācija (D842V) trombocītu izcelsmes augšanas faktora receptoru alfa (PDGFRA) proteīnkināzes gēnā;
- agresīvu sistēmisku mastocitozi (ASM), sistēmisku mastocitozi ar saistītu hematoloģisku audzēju (SM-AHN) vai tuklo šūnu leikozi (MCL) pēc vismaz vienas sistēmiskas terapijas. Tie ir traucējumi, kuru gadījumā organisms ražo pārāk daudz tuklo šūnu, kas ir balto asins šūnu veids. Simptomi rodas, kad pārāk daudz tuklo šūnu iekļūst dažādos ķermeņa orgānos, piemēram, aknās, kaulu smadzenēs vai liesā. Šīs tuklās šūnas izdala arī tādas vielas kā histamīnu, kas izraisa dažādus vispārējus simptomus, kas Jums varētu būt, kā arī rada bojājumus iesaistītajiem orgāniem.
ASM, SM-AHN un MCL kopā sauc par progresējošu sistēmisku mastocitozi (*advanced systemic mastocytosis*, AdvSM).

Kā AYVAKYT darbojas

AYVAKYT aptur organisma olbaltumvielu grupas, ko sauc par kināzēm, aktivitāti Pacientiēm ar AdvSM parasti ir izmaiņas (mutācijas) tuklo šūnu gēnos, kas iesaistīti specifisku, ar šo šūnu augšanu un izplatīšanos saistītu kināžu veidošanā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā AYVAKYT darbojas vai kāpēc šīs zāles ir parakstītas Jums, lūdzu, jautājiēt savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms AYWAKYT lietošanas

Nelietojiet AYWAKYT šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret avapritinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms AYWAKYT lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- **ja Jums ir bijusi asinsvadu aneirisma** (asinsvada sienīgas izspiešanās un vājināšanās) vai **asiņošana smadzenēs** pēdējā gada laikā;
- **ja Jums ir zems trombocītu skaits.**

Ievērojiet īpašu piesardzību, lietojot šīs zāles:

- Jums var attīstīties tādi simptomi kā **stipras galvassāpes, redzes traucējumi, stipra miegainība vai ļoti izteikts vājums vienā ķermeņa pusē (asiņošanas galvas smadzenēs pazīmes)**. Ja tie parādās, nekavējoties sazinieties ar ārstu un uz laiku pārtrauciet ārstēšanu. Pacientiem ar AdvSM ārsts pirms ārstēšanas uzsākšanas novērtēs Jūsu trombocītu skaitu un uzraudzīs to, kā nepieciešams, ārstēšanas ar avapritinibu laikā;
- ārstēšana ar šīm zālēm var **paaugstināt asiņošanas risku**. Avapritinibs var izraisīt asiņošanu gremošanas sistēmā, piemēram, kuņģī, taisnajā zarnā-vai zarnās. Pacientiem ar GIST avapritinibs var arī izraisīt asiņošanu-aknās, kā arī audzēja asiņošanu. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijuši vai ir kādi ar asiņošanu saistīti traucējumi un ja Jūs lietojat varfarīnu, fenpropumonu vai citas zāles, kas šķīdina asinis, lai novērstu asins recekļu veidošanos. Pirms sākat lietot avapritinibu, ārsts var izlemt veikt asins analīzes. Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas šādi simptomi: asinis fēcēs vai melnas fēces, sāpes vēderā, asiņu atklepošana/vemšana;
- Jums var arī rasties **atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekmes uz kognitīvajām spējām pazīmes)**. Avapritinibs- dažreiz var izmainīt to, kā Jūs domājat un kā Jūs atceraties informāciju. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šie simptomi vai ja kāds ģimenes loceklis, aprūpētājs vai kāds, kurš Jūs pazīst, pamana, ka kļūstat aizmāršīgs vai esat apjucis;
- ārstēšanas laikā ar šīm zālēm nekavējoties pastāstiet ārstam, **ja strauji pieņematies svarā, rodas sejas vai ekstremitāšu pietūkums, ir apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums**. Šīs zāles var izraisīt ūdens aizturi (nopietnu šķidruma aizturi) Jūsu organismā;
- Avapritinibs-var izraisīt **sirds ritma traucējumus**. Ārstēšanas laikā ar avapritinibu-ārsts var veikt pārbaudes, lai novērtētu šos traucējumus. Pastāstiet ārstam, ja, lietojot šīs zāles, Jums rodas reibonis, ģībonis vai sirdsdarbības traucējumi;
- Jums var rasties **smagi kuņģa un zarnu darbības traucējumi (caureja, slikta dūša un vemšana)**. Ja rodas šie simptomi, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības;
- lietojot šīs zāles, Jūs varat kļūt **jutīgāks pret sauli**. Ir svarīgi nosegt saules iedarbībai pakļautās ādas vietas un lietot sauļošanās līdzekli ar augstu saules aizsargfaktoru (SPF).

Kamēr lietojat avapritinibu, ārsts Jūs lūgs regulāri veikt asins analīzes. Jūs arī regulāri tiksiet svērts.

Plašāku informāciju skatīt 4. punktā.

Bērni un pusaudži

AYWAKYT nav pētītas bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un AYWAKYT

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. AYWAKYT var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un dažas citas zāles var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Pirms AYWAKYT lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm.

Šīs zāles var pastiprināt avapritiniba-iedarbību un var pastiprināt to blakusparādības:

- boceprevīrs – lieto C hepatīta ārstēšanai;
- kobicistats, indinavīrs, lopinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, sakvinavīrs – lieto HIV infekciju/AIDS ārstēšanai;
- klaritromicīns, eritromicīns, telitromicīns – lieto baktēriju infekciju ārstēšanai;
- itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols – lieto nopietnu sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- konivaptāns – lieto zema nātrija līmeņa asinīs (hiponatriēmijas) ārstēšanai.

Šīs zāles var samazināt avapritiniba-iedarbību:

- rifampicīns – lieto tuberkulozes (TB) un dažu citu baktēriju infekciju ārstēšanai;
- karbamazepīns, fenitoīns, fosfenitoīns, primidons, fenobarbitāls – lieto epilepsijas ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) – augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- bosentāns – lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai;
- efavirens un etravirīns – lieto HIV infekciju/AIDS ārstēšanai;
- modafinils – lieto miega traucējumu ārstēšanai;
- dabrafenibs – lieto noteiktu vēžu ārstēšanai;
- nafcilīns – lieto noteiktu baktēriju infekciju ārstēšanai;
- deksametazons – lieto, lai mazinātu iekaisumu.

Šīs zāles var ietekmēt to, cik labi šīs zāles iedarbojas vai pastiprināt to blakusparādības:

- alfentanils – lieto sāpju kontrolei operāciju un medicīnisko procedūru laikā;
- atazanavīrs – lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai;
- midazolāms – lieto anestēzijai, sedācijai vai trauksmes mazināšanai;
- simvastatīns – lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- sirolīms, takrolīms – lieto, lai novērstu orgānu transplantāta atgrūšanu.

Pirms jebkādu zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

AYVAKYT kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanas laikā ar AYWAKYT nedrīkst dzert greipfrūtu sulu vai ēst greipfrūtus.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ārstējoties ar šīm zālēm, izvairieties no grūtniecības, jo tās var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamās AYWAKYT lietošanas riskus grūtniecības laikā.

Pirms sākat ārstēšanu ar šīm zālēm, ārsts var pārbaudīt, vai Jums nav iestājusies grūtniecība.

Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode. Konsultējieties ar ārstu par efektīvām kontracepcijas metodēm, kas Jums varētu būt piemērotas.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Nav zināms, vai AYWAKYT izdalās mātes pienā. Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm un vismaz 2 nedēļas pēc pēdējās devas nedrīkst barot bērnu ar krūti. Konsultējieties ar ārstu par labāko veidu, kā šajā laikā barot bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

AYVAKYT var izraisīt simptomus, kas ietekmē Jūsu spēju koncentrēties un reaģēt (skatīt 4. punktu). Tādēļ AYVAKYT var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums ir šādas blakusparādības, esiet īpaši piesardzīgs, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

AYVAKYT satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot AYVAKYT

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Kādu AYVAKYT stiprumu lietot

Ieteicamā AYVAKYT deva būs atkarīga no Jūsu slimības – skatīt tālāk.

AYVAKYT ir pieejams dažāda stipruma tabletēs. Stiprumi ir 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg un 300 mg. Jūsu ārsts ieteiks Jums nepieciešamo tablešu stiprumu un skaitu.

GIST ārstēšana

Ieteicamā deva ir 300 mg iekšķīgi vienu reizi dienā.

AdvSM ārstēšana

Ieteicamā deva ir 200 mg iekšķīgi vienu reizi dienā.

Ja rodas blakusparādības, ārsts var mainīt devu, uz laiku vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu. Nemainiet devu un nepārtrauciet AYVAKYT lietošanu, ja vien to neliek ārsts.

Norijiet AYVAKYT tableti(-es) veselu(-as), uzdzerot glāzi ūdens, tukšā dūšā. Neēdiet vismaz 2 stundas pirms un vismaz 1 stundu pēc AYVAKYT lietošanas.

Ja pēc AYVAKYT devas lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo devu iepļānotajā laikā.

Ja esat lietojis AYVAKYT vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniskā palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot AYVAKYT

Ja izlaižat AYVAKYT devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties, ja vien nākamā iepļānotā deva nav paredzēta 8 stundu laikā. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu 8 stundu laikā, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās blakusparādības

Dažas blakusparādības var būt nopietnas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja rodas kāds no šiem simptomiem (skatīt arī 2. punktu):

- stipras galvassāpes, redzes traucējumi, stipra miegainība, ļoti izteikts vājums vienā ķermeņa pusē (asiņošanas smadzenēs pazīmes);
- atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekmes uz kognitīvajām spējām pazīmes).

Citas blakusparādības pacientiem ar GIST var būt šādas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;
- atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekme uz kognitīvajām spējām);
- reibonis;
- garšas izmaiņas;
- pastiprināta asaru izdale;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša, rīstīšanās un vemšana;
- caureja;
- sausums, kas ietekmē acis, lūpas, muti un ādu;
- grēmas;
- matu krāsas izmaiņas;
- izsitumi;
- pietūkums (piem., pēdas, potītes, sejas, acs, locītavas);
- nogurums;
- asins analīzes, kas parāda samazinātu sarkano asins šūnu (anēmija) un balto asins šūnu skaitu;
- asins analīzes, kas parāda paaugstinātu slodzi uz aknām un augstu bilirubīna – vielas, ko ražo aknas – līmeni.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sarkana vai sāpīga acs, neskaidra redze;
- dehidratācija;
- zems albumīna līmenis asinīs;
- depresija;
- trauksme;
- grūtības aizmigt (bezmiegs);
- asiņošana smadzenēs;
- samazināta jutība, nejutīgums, tirpšana vai paaugstināta jutība pret sāpēm rokās un kājās;
- vājuma sajūta vai neparasta miegainība;
- runas traucējumi vai aizsmakusi balss;
- kustību traucējumi;
- galvassāpes;
- trīce;
- asiņošana acī;
- paaugstināta jutība pret gaismu;
- paaugstināts asinsspiediens;
- elpas trūkums;
- aizlikts deguns;
- klepus, ieskaitot klepu, kas rada gļotas;
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana;
- paaugstināts šķidrums daudzums vēderā;
- aizcietējums, vēdera uzpūšanās (gāzes);
- rīšanas traucējumi;
- sāpīga mute, lūpas vai mēle, piena sēnīte;
- paaugstināta siekalu izdale;
- sarkana vai niezoša āda;
- ādas krāsas izmaiņas;
- matu izkrišana;
- sāpes;
- muskuļu krampji;
- asinis urīnā;
- drudzis vai vispārēja diskomforta sajūta;
- izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē;
- ķermeņa masas palielināšanās vai zudums;

- asins analīzes, kas parāda mazu trombocītu skaitu asinīs, bieži saistīts ar vieglu zilumu veidošanos vai asiņošanu;
- asins analīzes, kas parāda izmainītu minerālvielu daudzumu asinīs;
- asins analīzes, kas parāda pazeminātu nieru darbību;
- asins analīzes, kas parāda pastiprinātu muskuļaudu sadalīšanos.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asiņošana audzējā;
- šķidrums ap sirdi;
- asiņošana aknās.

Citas blakusparādības pacientiem ar AdvSM var būt šādas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- garšas izmaiņas;
- atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekme uz kognitīvajām spējām);
- caureja;
- slikta dūša, rīstīšanās un vemšana;
- matu krāsas izmaiņas;
- pietūkums (piem., pēdas, potītes, sejas, acs, locītavas);
- nogurums;
- asins analīzes, kas parāda zemu trombocītu skaitu, kas bieži saistīts ar pastiprinātu zilumu veidošanos vai asiņošanu;
- asins analīzes, kas parāda samazinātu sarkano asins šūnu (anēmija) un balto asins šūnu skaitu.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- reibonis;
- samazināta jutība, nejutīgums, tirpšana vai paaugstināta jutība pret sāpēm rokās un kājās;
- asiņošana smadzenēs;
- pastiprināta asaru izdāle;
- deguna asiņošana;
- elpas trūkums;
- grēmas;
- paaugstināts šķidrums daudzums vēderā;
- sausums, kas ietekmē acis, lūpas, muti un ādu;
- aizcietējums, vēdera uzpūšanās (gāzes);
- sāpes vēderā;
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana;
- izsitumi;
- matu izkrišana;
- sāpes;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē;
- zilumu veidošanās;
- asins analīzes, kas parāda paaugstinātu slodzi uz aknām un augstu bilirubīna – vielas, ko ražo aknas – līmeni.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- šķidrums ap sirdi;
- sarkana vai niezoša āda;
- asins analīzes, kas parāda samazinātu nieru darbību.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt AYWAKYT

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles marķējuma un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka pudele ir bojāta vai ir redzamas atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko AYWAKYT satur

- Aktīvā viela ir avapritinibs. Katra apvalkotā tablete satur 100 mg avapritiniba .
- Citas sastāvdaļas ir :
 - tabletes kodols satur: mikrokristālisku celulozi, kopovidonu, kroskarmelozes nātrija sāli un magnija stearātu (skatīt 2. punktu "AYVAKYT satur nātriju").
 - tabletes apvalks satur: talku, makrogolu 3350, polivinilspirtu un titāna dioksīdu (E171).
 - Uzdrukas tinte satur: šellakas glazūru 45% (20% esterificēta) etanolā, briljanzilo FCF (E133), titāna dioksīdu (E171), melno dzelzs oksīdu (E172) un propilēnglikolu.

AYVAKYT ārējais izskats un iepakojums

AYVAKYT 100 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, baltas tabletes, kuru diametrs ir 9 mm, un kuru vienā pusē ir uzdruka ar zilu tinti "BLU" un otrā pusē – "100".

AYVAKYT tiek piegādātas pudelē, kas satur 30 apvalkotās tabletes. Katrā kastītē ir viena pudele.

Desikanta iepakojumu turiet pudelē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/en>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

AYVAKYT 200 mg apvalkotās tabletes avapritinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir AYVAKYT un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms AYVAKYT lietošanas
3. Kā lietot AYVAKYT
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt AYVAKYT
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir AYVAKYT un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir AYVAKYT

AYVAKYT ir zāles, kas satur aktīvo vielu avapritinību.

AYVAKYT lieto pieaugušajiem, lai ārstētu:

- tāda veida gremošanas trakta vēzi, ko sauc par kuņģa-zarnu trakta stromas audzēju (GIST), ja to nav iespējams ārstēt ar ķirurģisku operāciju (neoperējams) vai arī tas ir izplatījies citās ķermeņa daļās (metastātisks) un tam ir specifiska mutācija (D842V) trombocītu izcelsmes augšanas faktora receptoru alfa (PDGFRA) proteīnkināzes gēnā;
- agresīvu sistēmisku mastocitozi (ASM), sistēmisku mastocitozi ar saistītu hematoloģisku audzēju (SM-AHN) vai tuklo šūnu leikozi (MCL) pēc vismaz vienas sistēmiskas terapijas. Tie ir traucējumi, kuru gadījumā organisms ražo pārāk daudz tuklo šūnu, kas ir balto asins šūnu veids. Simptomi rodas, kad pārāk daudz tuklo šūnu iekļūst dažādos ķermeņa orgānos, piemēram, aknās, kaulu smadzenēs vai liesā. Šīs tuklās šūnas izdala arī tādas vielas kā histamīnu, kas izraisa dažādus vispārējus simptomus, kas Jums varētu būt, kā arī rada bojājumus iesaistītajiem orgāniem.
ASM, SM-AHN un MCL kopā sauc par progresējošu sistēmisku mastocitozi (*advanced systemic mastocytosis*, AdvSM).

Kā AYVAKYT darbojas

AYVAKYT aptur organisma olbaltumvielu grupas, ko sauc par kināzēm, aktivitāti. Pacientiem ar AdvSM parasti ir izmaiņas (mutācijas) tuklo šūnu gēnos, kas iesaistīti specifisku, ar šo šūnu augšanu un izplatīšanos saistītu kināžu veidošanā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā AYVAKYT darbojas vai kāpēc šīs zāles ir parakstītas Jums, lūdzu, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms AYWAKYT lietošanas

Nelietojiet AYWAKYT šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret avapritinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms AYWAKYT lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- **ja Jums ir bijusi asinsvadu aneirisma** (asinsvada sienīgas izspiešanās un vājināšanās) vai **asiņošana smadzenēs pēdējā gada laikā;**
- **ja Jums ir zems trombocītu skaits.**

Ievērojiet īpašu piesardzību, lietojot šīs zāles:

- Jums var attīstīties tādi simptomi kā **stipras galvassāpes, redzes traucējumi, stipra miegainība vai ļoti izteikts vājums vienā ķermeņa pusē (asiņošanas galvas smadzenēs pazīmes)**. Ja tie parādās, nekavējoties sazinieties ar ārstu un uz laiku pārtrauciet ārstēšanu. Pacientiem ar AdvSM ārsts pirms ārstēšanas uzsākšanas novērtēs Jūsu trombocītu skaitu un uzraudzīs to, kā nepieciešams, ārstēšanas ar avapritinibu laikā;
- ārstēšana ar šīm zālēm var **paaugstināt asiņošanas risku**. Avapritinibs var izraisīt asiņošanu gremošanas sistēmā, piemēram, kuņģī, taisnajā zarnā vai zarnās. Pacientiem ar GIST avapritinibs var arī izraisīt asiņošanu aknās, kā arī audzēja asiņošanu. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijuši vai ir ar asiņošanu saistīti traucējumi un ja Jūs lietojat varfarīnu, fenprokumonu vai citas zāles, kas šķīdina asinis, lai novērstu asins recekļu veidošanos. Pirms sākat lietot avapritinibu, ārsts var izlemt veikt asins analīzes. Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas šādi simptomi: asinis fēcēs vai melnas fēces, sāpes vēderā, asiņu atklepošana/vemšana;
- Jums var arī rasties **atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekmes uz kognitīvajām spējām pazīmes)**. Avapritinibs dažreiz var izmainīt to, kā Jūs domājat un kā Jūs atceraties informāciju. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šie simptomi vai ja kāds ģimenes loceklis, aprūpētājs vai kāds, kurš Jūs pazīst, pamana, ka kļūstat aizmāršīgs vai esat apjucis;
- ārstēšanas laikā ar šīm zālēm nekavējoties pastāstiet ārstam, **ja strauji pieņematies svarā, rodas sejas vai ekstremitāšu pietūkums, ir apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums**. Šīs zāles var izraisīt ūdens aizturi (nopietnu šķidrums aizturi) Jūsu organismā;
- Avapritinibs var izraisīt **sirds ritma traucējumus**. Ārstēšanas laikā ar avapritinibu ārsts var veikt pārbaudes, lai novērtētu šos traucējumus. Pastāstiet ārstam, ja, lietojot šīs zāles, Jums rodas reibonis, ģībonis vai sirdsdarbības traucējumi;
- Jums var rasties **smagi kuņģa un zarnu darbības traucējumi (caureja, slikta dūša un vemšana)**. Ja rodas šie simptomi, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības;
- lietojot šīs zāles, Jūs varat kļūt **jutīgāks pret sauli**. Ir svarīgi nosegt saules iedarbībai pakļautās ādas vietas un lietot sauļošanās līdzekli ar augstu saules aizsargfaktoru (SPF).

Kamēr lietojat avapritinibu, ārsts Jūs lūgs regulāri veikt asins analīzes. Jūs arī regulāri tiksiet svērts.

Plašāku informāciju skatīt 4. punktā.

Bērni un pusaudži

AYWAKYT nav pētītas bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un AYWAKYT

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. AYWAKYT var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un dažas citas zāles var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Pirms AYWAKYT lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm.

Šīs zāles var pastiprināt avapritiniba-iedarbību un var pastiprināt to blakusparādības:

- boceprevīrs – lieto C hepatīta ārstēšanai;
- kobicistats, indinavīrs, lopinavīrs, nefinavīrs, ritonavīrs, sakvinavīrs – lieto HIV infekciju/AIDS ārstēšanai;
- klaritromicīns, eritromicīns, telitromicīns – lieto baktēriju infekciju ārstēšanai;
- itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols – lieto nopietnu sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- konivaptāns – lieto zema nātrija līmeņa asinīs (hiponatriēmijas) ārstēšanai.

Šīs zāles var samazināt avapritiniba-iedarbību:

- rifampicīns – lieto tuberkulozes (TB) un dažu citu baktēriju infekciju ārstēšanai;
- karbamazepīns, fenitoīns, fosfenitoīns, primidons, fenobarbitāls – lieto epilepsijas ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) – augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- bosentāns – lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai;
- efavirens un etravirīns – lieto HIV infekciju/AIDS ārstēšanai;
- modafinils – lieto miega traucējumu ārstēšanai;
- dabrafenibs – lieto noteiktu vēžu ārstēšanai;
- nafcilīns – lieto noteiktu baktēriju infekciju ārstēšanai;
- deksametazons – lieto, lai mazinātu iekaisumu.

Šīs zāles var ietekmēt to, cik labi šīs zāles iedarbojas vai pastiprināt to blakusparādības:

- alfentanils – lieto sāpju kontrolei operāciju un medicīnisko procedūru laikā;
- atazanavīrs – lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai;
- midazolāms – lieto anestēzijai, sedācijai vai trauksmes mazināšanai;
- simvastatīns – lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- sirolīms, takrolīms – lieto, lai novērstu orgānu transplantāta atgrūšanu.

Pirms jebkādu zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

AYVAKYT kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanas laikā ar AYVAKYT nedrīkst dzert greipfrūtu sulu vai ēst greipfrūtus.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ārstējoties ar šīm zālēm, izvairieties no grūtniecības, jo tās var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamās AYVAKYT lietošanas riskus grūtniecības laikā.

Pirms sākat ārstēšanu ar šīm zālēm, ārsts var pārbaudīt, vai Jums nav iestājusies grūtniecība.

Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode. Konsultējieties ar ārstu par efektīvām kontracepcijas metodēm, kas Jums varētu būt piemērotas.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Nav zināms, vai AYVAKYT izdalās mātes pienā. Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm un vismaz 2 nedēļas pēc pēdējās devas nedrīkst barot bērnu ar krūti. Konsultējieties ar ārstu par labāko veidu, kā šajā laikā barot bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

AYVAKYT var izraisīt simptomus, kas ietekmē Jūsu spēju koncentrēties un reaģēt (skatīt 4. punktu). Tādēļ AYVAKYT var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums ir šādas blakusparādības, esiet īpaši piesardzīgs, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

AYVAKYT satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot AYVAKYT

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Kādu AYVAKYT stiprumu lietot

Ieteicamā AYVAKYT deva būs atkarīga no Jūsu slimības – skatīt tālāk.

AYVAKYT ir pieejams dažāda stipruma tabletēs. Stiprumi ir 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg un 300 mg. Jūsu ārsts ieteiks Jums nepieciešamo tablešu stiprumu un skaitu.

GIST ārstēšana

Ieteicamā deva ir 300 mg iekšķīgi vienu reizi dienā.

AdvSM ārstēšana

Ieteicamā deva ir 200 mg iekšķīgi vienu reizi dienā.

Ja rodas blakusparādības, ārsts var mainīt devu, uz laiku vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu. Nemainiet devu un nepārtrauciet AYVAKYT lietošanu, ja vien to neliek ārsts.

Norijiet AYVAKYT tableti(-es) veselu(-as), uzdzerot glāzi ūdens, tukšā dūšā. Neēdiet vismaz 2 stundas pirms un vismaz 1 stundu pēc AYVAKYT lietošanas.

Ja pēc AYVAKYT devas lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo devu iepļānotajā laikā.

Ja esat lietojis AYVAKYT vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniskā palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot AYVAKYT

Ja izlaižat AYVAKYT devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties, ja vien nākamā iepļānotā deva nav paredzēta 8 stundu laikā. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu 8 stundu laikā, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās blakusparādības

Dažas blakusparādības var būt nopietnas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja rodas kāds no šiem simptomiem (skatīt arī 2. punktu):

- stipras galvassāpes, redzes traucējumi, stipra miegainība, ļoti izteikts vājums vienā ķermeņa pusē (asiņošanas smadzenēs pazīmes);
- atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekme uz kognitīvajām spējām pazīmes).

Citas blakusparādības pacientiem ar GIST var būt šādas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;
- atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekme uz kognitīvajām spējām);
- reibonis;
- garšas izmaiņas;
- pastiprināta asaru izdale;

- sāpes vēderā;
- slikta dūša, rīstīšanās un vemšana;
- caureja;
- sausums, kas ietekmē acis, lūpas, muti un ādu;
- grēmas;
- matu krāsas izmaiņas;
- izsitumi;
- pietūkums (piem., pēdas, potītes, sejas, acs, locītavas);
- nogurums;
- asins analīzes, kas parāda samazinātu sarkano asins šūnu (anēmija) un samazinātu balto asins šūnu skaitu;
- asins analīzes, kas parāda paaugstinātu slodzi uz aknām un augstu bilirubīna – vielas, ko ražo aknas – līmeni.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sarkana vai sāpīga acs, neskaidra redze;
- dehidratācija;
- zems albumīna līmenis asinīs;
- depresija;
- trauksme;
- grūtības aizmigt (bezmiegs);
- asiņošana smadzenēs;
- samazināta jutība, nejutīgums, tirpšana vai paaugstināta jutība pret sāpēm rokās un kājās;
- vājuma sajūta vai neparasta miegainība;
- runas traucējumi vai aizsmakusi balss;
- kustību traucējumi;
- galvassāpes;
- trīce;
- asiņošana acī;
- paaugstināta jutība pret gaismu;
- paaugstināts asinsspiediens;
- elpas trūkums;
- aizlikts deguns;
- klepus, ieskaitot klepu, kas rada gļotas;
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana;
- paaugstināts šķidrums daudzums vēderā;
- aizcietējums, vēdera uzpūšanās (gāzes);
- rīšanas traucējumi;
- sāpīga mute, lūpas vai mēle, piena sēnīte;
- paaugstināta siekalu izdale;
- sarkana vai niezošā āda;
- ādas krāsas izmaiņas;
- matu izkrišana;
- sāpes;
- muskuļu krampji;
- asinis urīnā;
- drudzis vai vispārēja diskomforta sajūta;
- izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē;
- ķermeņa masas palielināšanās vai zudums;
- asins analīzes, kas parāda mazu trombocītu skaitu asinīs, bieži saistīts ar vieglu zilumu veidošanos vai asiņošanu;
- asins analīzes, kas parāda izmainītu minerālvielu daudzumu asinīs;
- asins analīzes, kas parāda pazeminātu nieru darbību;
- asins analīzes, kas parāda pastiprinātu muskuļaudu sadalīšanos.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asiņošana audzējā;
- šķidrums ap sirdi;
- asiņošana aknās.

Citas blakusparādības pacientiem ar AdvSM var būt šādas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- garšas izmaiņas;
- atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekme uz kognitīvajām spējām);
- caureja;
- slikta dūša, rīstīšanās un vemšana;
- matu krāsas izmaiņas;
- pietūkums (piem., pēdas, potītes, sejas, acs, locītavas);
- nogurums;
- asins analīzes, kas parāda zemu trombocītu skaitu, kas bieži saistīts ar pastiprinātu zilumu veidošanos vai asiņošanu;
- asins analīzes, kas parāda samazinātu sarkano asins šūnu (anēmija) un balto asins šūnu skaitu.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- reibonis;
- samazināta jutība, nejutīgums, tirpšana vai paaugstināta jutība pret sāpēm rokās un kājās;
- asiņošana smadzenēs;
- pastiprināta asaru izdale;
- deguna asiņošana;
- elpas trūkums;
- grēmas;
- paaugstināts šķidrums daudzums vēderā;
- sausums, kas ietekmē acis, lūpas, muti un ādu;
- aizcietējums, vēdera uzpūšanās (gāzes);
- sāpes vēderā;
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana;
- izsitumi;
- matu izkrišana;
- sāpes;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē;
- zilumu veidošanās;
- asins analīzes, kas parāda paaugstinātu slodzi uz aknām un augstu bilirubīna – vielas, ko ražo aknas – līmeni.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- šķidrums ap sirdi;
- sarkana vai niezoša āda;
- asins analīzes, kas parāda samazinātu nieru darbību.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt AYVAKYT

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles marķējuma un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka pudele ir bojāta vai ir redzamas atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko AYVAKYT satur

- Aktīvā viela ir avapritinibs. Katra apvalkotā tablete satur 200 mg avapritiniba .
- Citas sastāvdaļas ir :
 - tabletes kodols satur: mikrokristālisku celulozi, kopovidonu, kroskarmelozes nātrija sāli un magnija stearātu (skatīt 2. punktu "AYVAKYT satur nātriju").
 - tabletes apvalks satur: talku, makrogolu 3350, polivinilspirtu un titāna dioksīdu (E171).
 - Uzdrukas tinte satur: šellakas glazūru 45% (20% esterificēta) etanolā, briljanzilo FCF (E133), titāna dioksīdu (E171), melno dzelzs oksīdu (E172) un propilēnglikolu.

AYVAKYT ārējais izskats un iepakojums

AYVAKYT 200 mg apvalkotās tabletes ir ovālas, baltas tabletes, kuru garums ir 16 mm un platums – 8 mm, un kuru vienā pusē ir uzdruka ar zilu tinti "BLU" un otrā pusē – "200".

AYVAKYT tiek piegādātas pudelē, kas satur 30 apvalkotās tabletes. Katrā kastītē ir viena pudele.

Desikanta iepakojumu turiet pudelē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

e-pasts: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/en>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

AYVAKYT 300 mg apvalkotās tabletes *avapritinib*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir AYVAKYT un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms AYVAKYT lietošanas
3. Kā lietot AYVAKYT
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt AYVAKYT
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir AYVAKYT un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir AYVAKYT

AYVAKYT ir zāles, kas satur aktīvo vielu avapritinību.

Kādam nolūkam AYVAKYT lieto

AYVAKYT lieto pieaugušajiem, lai ārstētu:

tāda veida gremošanas trakta vēzi, ko sauc par kuņģa-zarnu trakta stromas audzēju (GIST), ja to nav iespējams ārstēt ar ķirurģisku operāciju (neoperējams) vai arī tas ir izplatījies citās ķermeņa daļās (metastātisks) un tam ir specifiska mutācija (D842V) trombocītu izcelsmes augšanas faktora receptoru alfa (PDGFRA) proteīnkināzes gēnā.

Kā AYVAKYT darbojas

AYVAKYT aptur organisma olbaltumvielu grupas, ko sauc par kināzēm, aktivitāti. Pacientiem ar AdvSM parasti ir izmaiņas (mutācijas) tuklo šūnu gēnos, kas iesaistīti specifisku, ar šo šūnu augšanu un izplatīšanos saistītu kināžu veidošanā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā AYVAKYT darbojas vai kāpēc šīs zāles ir parakstītas Jums, lūdzu, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms AYVAKYT lietošanas

Nelietojiet AYVAKYT šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret avapritinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms AYVAKYT lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- **ja Jums ir bijusi asinsvadu aneirisma** (asinsvada sienu izspiešanās un vājināšanās) vai **asiņošana smadzenēs pēdējā gada laikā.**

Ievērojiet īpašu piesardzību, lietojot šīs zāles:

- Jums var attīstīties tādi simptomi kā **stipras galvassāpes, redzes traucējumi, stipra miegainība vai ļoti izteikts vājums vienā ķermeņa pusē (asiņošanas smadzenēs pazīmes)**. Ja tie parādās, nekavējoties sazinieties ar ārstu un uz laiku pārtrauciet ārstēšanu;
- ārstēšana ar šīm zālēm var izraisīt **paaugstinātu asiņošanas risku**. Avapritinibs var izraisīt asiņošanu gremošanas sistēmā, piemēram, kuņģī, taisnajā zarnā vai zarnās. Pacientiem ar GIST avapritinibs var arī izraisīt asiņošanu aknās, kā arī audzēja asiņošanu. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijuši vai ir kādi ar asiņošanu saistīti traucējumi un ja Jūs lietojat varfarīnu, fenpropimonu vai citas zāles, kas šķīdina asinis, lai novērstu asins recekļu veidošanos. Pirms sākat lietot avapritinibu, ārsts var izlemt veikt asins analīzes. Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas šādi simptomi: asinis fēcēs vai melnas fēces, sāpes vēderā, asiņu klepošana/vemšana;
- Jums var arī rasties **atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekmes uz kognitīvajām spējām pazīmes)**. Avapritinibs dažreiz var izmainīt to, kā Jūs domājat un kā Jūs atceraties informāciju. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šie simptomi vai ja kāds ģimenes loceklis, aprūpētājs vai kāds, kurš Jūs pazīst, pamana, ka kļūstat aizmāršs vai esat apjucis;
- ārstēšanas laikā ar šīm zālēm nekavējoties pastāstiet ārstam, **ja strauji pieņematies svarā, rodas sejas vai ekstremitāšu pietūkums, ir apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums**. Šīs zāles var izraisīt ūdens aizturi (nopietnu šķidrums aizturi) Jūsu organismā;
- Avapritinibs var izraisīt **sirds ritma traucējumus**. Ārstēšanas laikā ar avapritinibu ārsts var veikt pārbaudes, lai novērtētu šos traucējumus. Pastāstiet ārstam, ja, lietojot šīs zāles, Jums rodas reibonis, ģībonis vai sirdsdarbības traucējumi;
- Jums var rasties **smagi kuņģa un zarnu darbības traucējumi (caureja, slikta dūša un vemšana)**. Ja rodas šie simptomi, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības;
- lietojot šīs zāles, Jūs varat kļūt **jūtīgāks pret sauli**. Ir svarīgi nosegt saules iedarbībai pakļautās ādas vietas un lietot sauļošanās līdzekli ar augstu saules aizsargfaktoru (SPF).

Kamēr lietojat avapritinibu, ārsts Jūs lūgs regulāri veikt asins analīzes. Jūs arī regulāri tiksiet svērts.

Plašāku informāciju skatīt 4. punktā.

Bērni un pusaudži

AYVAKYT nav pētītas bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un AYVAKYT

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. AYVAKYT var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un dažas citas zāles var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Pirms AYVAKYT lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm.

Šīs zāles var pastiprināt avapritiniba iedarbību un var pastiprināt to blakusparādības:

- boceprevīrs – lieto C hepatīta ārstēšanai;

- kobicistats, indinavīrs, lopinavīrs, nefinavīrs, ritonavīrs, sakvinavīrs – lieto HIV infekciju/AIDS ārstēšanai;
- klaritromicīns, eritromicīns, telitromicīns – lieto baktēriju infekciju ārstēšanai;
- itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols – lieto nopietnu sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- konivaptāns – lieto zema nātrija līmeņa asinīs (hiponatriēmijas) ārstēšanai.

Šīs zāles var samazināt avapritiniba_iedarbību:

- rifampicīns – lieto tuberkulozes (TB) un dažu citu baktēriju infekciju ārstēšanai;
- karbamazepīns, fenitoīns, fosfenitoīns, primidons, fenobarbitāls – lieto epilepsijas ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) – augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- bosentāns – lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai;
- efavirens un etravirīns – lieto HIV infekciju/AIDS ārstēšanai;
- modafinils – lieto miega traucējumu ārstēšanai;
- dabrafenibs – lieto noteiktu vēžu ārstēšanai;
- nafcilīns – lieto noteiktu baktēriju infekciju ārstēšanai;
- deksametazons – lieto, lai mazinātu iekaisumu.

Šīs zāles var ietekmēt to, cik labi šīs zāles iedarbojas vai pastiprināt to blakusparādības:

- alfentanils – lieto sāpju kontrolei operāciju un medicīnisko procedūru laikā;
- atazanavīrs – lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai;
- midazolāms – lieto anestēzijai, sedācijai vai trauksmes mazināšanai;
- simvastatīns – lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- sirolīms, takrolīms – lieto, lai novērstu orgānu transplantāta atgrūšanu.

Pirms jebkādu zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

AYVAKYT kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanas laikā ar AYVAKYT nedrīkst dzert greipfrūtu sulu vai ēst greipfrūtus.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ārstējoties ar šīm zālēm, izvairieties no grūtniecības, jo tās var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamās AYVAKYT lietošanas riskus grūtniecības laikā.

Pirms sākat ārstēšanu ar šīm zālēm, ārsts var pārbaudīt, vai Jums nav iestājusies grūtniecība.

Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode. Konsultējieties ar ārstu par efektīvām kontracepcijas metodēm, kas Jums varētu būt piemērotas.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Nav zināms, vai AYVAKYT izdalās mātes pienā. Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm un vismaz 2 nedēļas pēc pēdējās devas nedrīkst barot bērnu ar krūti. Konsultējieties ar ārstu par labāko veidu, kā šajā laikā barot bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

AYVAKYT var izraisīt simptomus, kas ietekmē Jūsu spēju koncentrēties un reaģēt (skatīt 4. punktu). Tādēļ AYVAKYT var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums ir šādas blakusparādības, esiet īpaši piesardzīgs, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

AYVAKYT satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot AYVAKYT

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Kādu AYVAKYT stiprumu lietot

Ieteicamā AYVAKYT deva būs atkarīga no Jūsu slimības – skatīt tālāk.

AYVAKYT ir pieejams dažāda stipruma tabletēs. Stiprumi ir 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg un 300 mg. Jūsu ārsts ieteiks Jums nepieciešamo tablešu stiprumu un skaitu.

GIST ārstēšana

Ieteicamā deva ir 300 mg iekšķīgi vienu reizi dienā.

Ja rodas blakusparādības, ārsts var mainīt devu, uz laiku vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu. Nemainiet devu un nepārtrauciet AYVAKYT lietošanu, ja vien to neliek ārsts.

Norijiet AYVAKYT tableti(-es) veselu(-as), uzdzerot glāzi ūdens, tukšā dūšā. Neēdiet vismaz 2 stundas pirms un vismaz 1 stundu pēc AYVAKYT lietošanas.

Ja pēc AYVAKYT devas lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo devu iepļānotajā laikā.

Ja esat lietojis AYVAKYT vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniskā palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot AYVAKYT

Ja izlaižat AYVAKYT devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties, ja vien nākamā iepļānotā deva nav paredzēta 8 stundu laikā. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu 8 stundu laikā, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās blakusparādības

Dažas blakusparādības var būt nopietnas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja rodas kāds no šiem simptomiem (skatīt arī 2. punktu):

- stipras galvassāpes, redzes traucējumi, stipra miegainība, ļoti izteikts vājums vienā ķermeņa pusē (asiņošanas smadzenēs pazīmes);
- atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (iedarbības uz kognitīvajām spējām pazīmes).

Citas blakusparādības pacientiem ar GIST var būt šādas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;
- atmiņas zudums, atmiņas izmaiņas vai apjukums (ietekme uz kognitīvajām spējām);
- reibonis;
- garšas izmaiņas;
- pastiprināta asaru izdale;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša, rīstīšanās un vemšana;
- caureja;
- sausums, kas ietekmē acis, lūpas, muti un ādu;

- grēmas;
- matu krāsas izmaiņas;
- izsitumi;
- pietūkums (piem., pēdas, potītes, sejas, acs, locītavas);
- nogurums;
- asins analīzes, kas parāda samazinātu sarkano asins šūnu (anēmija) un samazinātu balto asins šūnu skaitu;
- asins analīzes, kas parāda paaugstinātu slodzi uz aknām un augstu bilirubīna – vielas, ko ražo aknas – līmeni.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sarkana vai sāpīga acs, neskaidra redze;
- dehidratācija;
- zems albumīna līmenis asinīs;
- depresija;
- trauksme;
- grūtības aizmigt (bezmiegs);
- asiņošana smadzenēs;
- samazināta jutība, nejutīgums, tirpšana vai paaugstināta jutība pret sūpēm rokās un kājās;
- vājuma sajūta vai neparasta miegainība;
- runas traucējumi vai aizsmakusi balss;
- kustību traucējumi;
- galvassāpes;
- trīce;
- asiņošana acī;
- paaugstināta jutība pret gaismu;
- paaugstināts asinsspiediens;
- elpas trūkums;
- aizlikts deguns;
- klepus, ieskaitot klepu, kas rada gļotas;
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana;
- paaugstināts šķidrums daudzums vēderā;
- aizcietējums, vēdera uzpūšanās (gāzes);
- rīšanas traucējumi;
- sāpīga mute, lūpas vai mēle, piena sēnīte;
- paaugstināta siekalu izdale;
- sarkana vai niezoša āda;
- ādas krāsas izmaiņas;
- matu izkrišana;
- sāpes;
- muskuļu krampji;
- asinis urīnā;
- drudzis vai vispārēja diskomforta sajūta;
- izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē;
- ķermeņa masas palielināšanās vai zudums;
- asins analīzes, kas parāda mazu trombocītu skaitu asinīs, bieži saistīts ar vieglu zilumu veidošanos vai asiņošanu;
- asins analīzes, kas parāda izmainītu minerālvielu daudzumu asinīs;
- asins analīzes, kas parāda pazeminātu nieru darbību;
- asins analīzes, kas parāda pastiprinātu muskuļaudu sadalīšanos.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asiņošana audzējā;
- šķidrums ap sirdi;
- asiņošana aknās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt AYVAKYT

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles marķējuma un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka pudele ir bojāta vai ir redzamas atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko AYVAKYT satur

- Aktīvā viela ir avapritinibs. Katra apvalkotā tablete satur 300 mg avapritiniba .
- Citas sastāvdaļas ir :
 - tabletes kodols satur: mikrokristālisku celulozi, kopovidonu, kroskarmelozes nātrija sāli un magnija stearātu (skatīt 2. punktu "AYVAKYT satur nātriju").
 - tabletes apvalks satur: talku, makrogolu 3350, polivinilspirtu un titāna dioksīdu (E171).
 - Uzdrukas tinte satur: šellakas glazūru 45% (20% esterificēta) etanolā, briljanzilo FCF (E133), titāna dioksīdu (E171), melno dzelzs oksīdu (E172) un propilēnglikolu.

AYVAKYT ārējais izskats un iepakojums

AYVAKYT 300 mg apvalkotās tabletes ir ovālas, baltas tabletes, kuru garums ir 18 mm un platums – 9 mm, un kuru vienā pusē ir uzdruka ar zilu tinti "BLU" un otrā pusē – "300".

AYVAKYT tiek piegādātas pudelē, kas satur 30 apvalkotās tabletes. Katrā kastītē ir viena pudele.

Desikanta iepakojumu turiet pudelē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”.
Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu/en>.