

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AYVAKYT 25 mg filmomhulde tabletten
AYVAKYT 50 mg filmomhulde tabletten
AYVAKYT 100 mg filmomhulde tabletten
AYVAKYT 200 mg filmomhulde tabletten
AYVAKYT 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

AYVAKYT 25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg avapritinib.

AYVAKYT 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg avapritinib.

AYVAKYT 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg avapritinib.

AYVAKYT 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg avapritinib.

AYVAKYT 300 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg avapritinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

AYVAKYT 25 mg filmomhulde tabletten

Ronde, witte filmomhulde tabletten met een diameter van 5 mm en inscripties. Deze inscripties vormen "BLU" op de ene kant en "25" op de andere kant.

AYVAKYT 50 mg filmomhulde tabletten

Ronde, witte filmomhulde tabletten met een diameter van 6 mm en inscripties. Deze inscripties vormen "BLU" op de ene kant en "50" op de andere kant.

AYVAKYT 100 mg filmomhulde tabletten

Ronde, witte filmomhulde tabletten met een diameter van 9 mm, bedrukt met "BLU" in blauwe inkt aan één kant en "100" aan de andere kant.

AYVAKYT 200 mg filmomhulde tabletten

Ovale, witte filmomhulde tabletten met een lengte van 16 mm en een breedte van 8 mm, bedrukt met "BLU" in blauwe inkt aan één kant en "200" aan de andere kant.

AYVAKYT 300 mg filmomhulde tabletten

Ovale, witte filmomhulde tabletten met een lengte van 18 mm en een breedte van 9 mm, bedrukt met "BLU" in blauwe inkt aan één kant en "300" aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Niet-reseceerbare of gemetastaseerde gastro-intestinale stromale tumor (GIST)

AYVAKYT is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde gastro-intestinale stromale tumoren (GIST) met een D842V-mutatie in het van bloedplaatjes afgeleide groeifactorreceptor-alfa-gen (*platelet-derived growth factor receptor alpha*, PDGFRA).

Gevorderde systemische mastocytose (AdvSM)

AYVAKYT is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met agressieve systemische mastocytose (ASM), systemische mastocytose in combinatie met een hematologisch neoplasma (SM-AHN) of mestcelleukemie (MCL), na minimaal één systemische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de toediening van behandeling tegen kanker.

Dosering voor GIST

De aanbevolen aanvangsdosis van avapritinib voor GIST is 300 mg oraal eenmaal daags, op een lege maag (zie Wijze van toediening). De behandeling moet worden voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

De selectie van patiënten voor de behandeling van niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST met de D842V-mutatie in het PDGFRA-gen dient te zijn gebaseerd op een gevalideerde testmethode.

Gelijktijdig gebruik van avapritinib met krachtige of matige CYP3A-remmers moet worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik met een matige CYP3A-remmer niet kan worden vermeden, moet de aanvangsdosis van avapritinib worden teruggebracht van 300 mg tot 100 mg oraal eenmaal daags (zie rubriek 4.5).

Dosering voor AdvSM

De aanbevolen aanvangsdosis van avapritinib voor AdvSM is 200 mg eenmaal daags, op een lege maag (zie Wijze van toediening). Deze dosis van 200 mg eenmaal daags is ook de aanbevolen maximale dosering voor patiënten met AdvSM; en deze dosis mag niet worden verhoogd bij deze patiënten. De behandeling moet worden voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Behandeling met avapritinib wordt afgeraden bij patiënten met een aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$ (zie tabel 2 en rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van avapritinib met krachtige of matige CYP3A-remmers dient te worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik met een matige CYP3A-remmer niet kan worden vermeden, moet de aanvangsdosis van avapritinib worden teruggebracht van 200 mg tot 50 mg oraal eenmaal daags (zie rubriek 4.5).

Dosisaanpassing voor bijwerkingen

Onderbreking van de behandeling met of zonder dosisvermindering kan worden overwogen voor het beheer van bijwerkingen op basis van de ernst en klinische presentatie.

De dosis moet worden aangepast op basis van veiligheid en verdraagbaarheid.

De aanbevolen dosisverlagingen en dosisaanpassingen voor bijwerkingen staan in tabel 1 en 2.

Tabel 1. Aanbevolen dosisverlagingen voor AYWAKYT voor bijwerkingen

Dosisverlaging	GIST (aanvangsdosis 300 mg)	AdvSM (aanvangsdosis 200 mg)
Eerste	200 mg eenmaal daags	100 mg eenmaal daags
Tweede	100 mg eenmaal daags	50 mg eenmaal daags
Derde		25 mg eenmaal daags

Tabel 2. Aanbevolen dosisaanpassingen voor AYWAKYT voor bijwerkingen

Bijwerking	Ernst*	Dosiswijziging
Patiënten met GIST of AdvSM		
Intracraniale bloeding (zie rubriek 4.4)	Alle graden	Permanent stoppen met AYWAKYT.
Cognitieve effecten** (zie rubriek 4.4)	Graad 1	Ga verder met dezelfde dosis, verlaag de dosis of onderbreek tot verbetering tot baseline of opgelost. Hervat met dezelfde dosis of met een verlaagde dosis.
	Graad 2 of graad 3	Onderbreek de behandeling tot verbetering tot baseline, graad 1, of opgelost. Hervat met dezelfde of een lagere dosis.
	Graad 4	Permanent stoppen met AYWAKYT.
Anders (zie ook rubriek 4.4 en rubriek 4.8)	Graad 3 of graad 4	Onderbreek de behandeling tot minder dan of gelijk aan graad 2. Hervat met dezelfde of een lagere dosis, indien nodig.
Patiënten met AdvSM		
Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Minder dan $50 \times 10^9/l$	Onderbreek de toediening totdat het aantal bloedplaatjes $\geq 50 \times 10^9/l$ is; hervat de toediening dan met een verlaagde dosis (zie tabel 1). Als het aantal bloedplaatjes niet herstelt tot boven $50 \times 10^9/l$, overweeg dan ondersteunende behandeling met transfusie van bloedplaatjes.

* De ernst van de bijwerkingen is gegradeerd aan de hand van National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 4.03 en 5.0

** Bijwerkingen die impact hebben op algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) voor bijwerkingen van graad 2 of hoger

Niet-ingenomen dosis

Als een dosis avapritinib niet is ingenomen, moet de patiënt de niet ingenomen dosis alsnog innemen, tenzij de volgende geplande dosis binnen 8 uur is (zie Wijze van toediening). Als de dosis niet minimaal 8 uur voorafgaand aan de volgende dosis is ingenomen, dan moet die dosis worden overgeslagen en moet de patiënt de behandeling hervatten met de volgende geplande dosis.

Als de patiënt na het innemen van een dosis avapritinib heeft gebraakt, mag de patiënt geen extra dosis nemen, maar moet de patiënt de behandeling hervatten met volgende geplande dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie (totaal bilirubine binnen de bovengrens van normaal [ULN] en aspartaataminotransferase (ASAT) > ULN of totaal bilirubine meer dan 1 tot 1,5 keer ULN en elke ASAT) en matige leverinsufficiëntie (totaal bilirubine > 1,5 tot 3,0 keer ULN en elke ASAT). Avapritinib is niet onderzocht bij patiënten met ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverinsufficiëntie en daarom wordt het gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie [creatinineklaring (CLcr) 30-89 ml/min berekend aan de hand van Cockcroft-Gault]. Avapritinib is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CLcr 15-29 ml/min) of nierfalen (CLcr < 15 ml/min), en daarom wordt het gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of nierfalen niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van AYVAKYT bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

AYVAKYT is voor oraal gebruik.

De tabletten moeten op een lege maag worden ingenomen minstens 1 uur voor of minstens 2 uur na een maaltijd (zie rubriek 5.2).

De tabletten moeten heel met een glas water worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingen

Avapritinib is in verband gebracht met een verhoogde incidentie van hemorragische bijwerkingen, waaronder ernstige bijwerkingen zoals gastro-intestinale bloedingen en intracraniale bloedingen, bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST of AdvSM. Gastro-intestinale hemorragische bijwerkingen waren de meest gemelde hemorragische bijwerkingen tijdens de behandeling van patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST met avapritinib, terwijl er ook leverbloedingen en tumorbloedingen zijn opgetreden (zie rubriek 4.8).

Lichamelijk onderzoek moet deel uitmaken van de standaard controle op hemorragische bijwerkingen. Het volledig bloedbeeld, inclusief bloedplaatjes, en de stollingsparameters moeten worden gecontroleerd, met name bij patiënten met aandoeningen die een verhoogd risico op bloedingen met zich meebrengen en bij patiënten die worden behandeld met anticoagulantia (bijv. warfarine, fenprocoumon) of andere gelijktijdige geneesmiddelen die het risico op bloedingen verhogen.

Intracraniale bloedingen

Bij patiënten die met avapritinib zijn behandeld, zijn intracraniale hemorragische bijwerkingen opgetreden.

Alvorens gestart wordt met avapritinib, moet het risico op intracraniale bloeding zorgvuldig worden overwogen bij patiënten bij wie er sprake kan zijn van een verhoogd risico, waaronder patiënten met trombocytopenie, een vasculair aneurysma, of een intracraniale bloeding of cerebrovasculair accident in het voorafgaande jaar.

Patiënten bij wie er tijdens de behandeling met avapritinib klinisch relevante neurologische klachten en symptomen (bijv. ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, slaperigheid en/of focale zwakte) optreden, moeten stoppen met het gebruik van avapritinib en dit meteen laten weten aan hun behandelaar. Beeldvormend onderzoek van de hersenen door middel van magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) of computertomografie (CT) kan worden uitgevoerd naar goeddunken van de arts op basis van de ernst en de klinische presentatie.

Bij patiënten bij wie tijdens de behandeling met avapritinib een intracraniale bloeding wordt waargenomen, moet de behandeling met avapritinib, ongeacht de graad van de ernst van deze bloeding, permanent worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST

Er zijn ernstige intracraniale hemorragische bijwerkingen gemeld bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST die met avapritinib werden behandeld (zie rubriek 4.8). Het precieze mechanisme is niet bekend.

Er is geen ervaring uit klinisch onderzoek met avapritinib bij patiënten met uitzaaiingen in de hersenen.

Gevorderde systemische mastocytose

Er werden ernstige intracraniale hemorragische bijwerkingen gemeld bij patiënten met AdvSM die met avapritinib werden behandeld (zie rubriek 4.8). Het precieze mechanisme is niet bekend. Het aantal gevallen van intracraniale bloeding was hoger bij patiënten met een aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$ en bij patiënten met een aanvangsdosis ≥ 300 mg.

Gezien het bovenstaande moet voordat de behandeling wordt ingesteld het aantal bloedplaatjes worden bepaald. Behandeling met avapritinib wordt afgeraden bij patiënten met een aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$. Nadat de behandeling is ingesteld, moet gedurende de eerste 8 weken om de 2 weken het aantal bloedplaatjes worden bepaald, ongeacht het aantal bloedplaatjes bij de start van de behandeling. Controleer het aantal bloedplaatjes na 8 behandelingsweken om de 2 weken (of vaker al naargelang

klinisch geïndiceerd) bij een aantal onder $75 \times 10^9/l$, om de 4 weken bij een aantal tussen 75 en $100 \times 10^9/l$ en al naargelang klinisch geïndiceerd bij een aantal boven $100 \times 10^9/l$.

Behandel een aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$ door de toediening van avapritinib tijdelijk te staken. Ondersteunende behandeling met transfusie van bloedplaatjes kan noodzakelijk zijn en de aanbevolen dosisaanpassing in tabel 2 moet worden gevolgd (zie rubriek 4.2). De trombocytopenie in klinische onderzoeken was meestal omkeerbaar door de dosis van avapritinib te verlagen of de toediening te onderbreken. Bij patiënten met AdvSM mag de dosis niet hoger zijn dan 200 mg eenmaal daags.

Cognitieve effecten

Er kunnen bij patiënten die met avapritinib worden behandeld, cognitieve effecten optreden, zoals geheugenproblemen, cognitieve problemen, verwardheid en encefalopathie. Het mechanisme van de cognitieve effecten is niet bekend.

Het wordt aanbevolen dat patiënten klinisch worden gecontroleerd op klachten en symptomen van cognitieve voorvallen, zoals nieuwe of erger wordende vergeetachtigheid, verwardheid en/of moeite met cognitief functioneren. Patiënten moeten het meteen melden aan hun behandelaar als ze last krijgen van nieuwe of verergerende cognitieve problemen.

Bij patiënten bij wie er cognitieve effecten in verband met de behandeling met avapritinib zijn waargenomen, moet de aanbevolen dosisaanpassing in tabel 2 worden gevolgd (zie rubriek 4.2). In klinische onderzoeken verbeterden dosisverminderingen of onderbrekingen cognitieve effecten van graad ≥ 2 , vergeleken met geen actie.

Vochtophoping

Voorvallen van vochtophoping, waaronder ernstige gevallen van lokaal oedeem (gezicht, periorbitaal, perifeer oedeem en/of pleura-effusie) of gegeneraliseerd oedeem, zijn gemeld met een frequentie van ten minste 'vaak' bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST die avapritinib gebruiken. Andere lokale oedemen (larynxoedeem en/of pericard-effusie) zijn niet vaak gemeld (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met AdvSM zijn lokaal oedeem (gezicht, periorbitaal, perifeer oedeem, longoedeem, pericard- en/of pleura-effusie) of gegeneraliseerd oedeem en ascites waargenomen met een frequentie van ten minste 'vaak' (zie rubriek 4.8). Andere lokale oedemen (larynxoedeem) zijn soms gemeld.

Daarom wordt aanbevolen dat patiënten beoordeeld worden op deze bijwerkingen, inclusief regelmatige beoordeling van gewicht en respiratoire symptomen. Onverwachte snelle gewichtstoename of respiratoire symptomen die duiden op vochtophoping, moeten zorgvuldig worden onderzocht en gepaste ondersteunende zorg en therapeutische maatregelen, zoals diuretica, dienen te worden genomen. Bij patiënten die zich presenteren met ascites wordt aangeraden om de oorzaken van ascites te evalueren.

Verlenging van het QT-interval

Verlenging van het QT-interval is waargenomen bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST of AdvSM die in klinische onderzoeken met avapritinib werden behandeld. Verlenging van het QT-interval kan tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmie, waaronder torsade de pointes, leiden.

Avapritinib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of met een risico op een verlenging van het QT-interval (bijv. door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, al bestaande hartziekte en/of elektrolytverstoringen). Gelijktijdige toediening met sterke of matige CYP3A4-remmers dient wegens het verhoogde risico op bijwerkingen, waaronder QT-verlenging en verwante hartritmestoornissen (zie rubriek 4.5), ook te

worden vermeden, maar als gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-remmers niet kan worden vermeden, zie dan rubriek 4.2 voor instructies voor het aanpassen van de dosis.

Beoordeling van het QT-interval door middel van een electrocardiogram (ecg) moet worden overwogen als avapritinib wordt ingenomen samen met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Diarree, misselijkheid en braken waren de meest gemelde maagdarmsstelselbijwerkingen bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST of AdvSM (zie rubriek 4.8). Patiënten die zich presenteren met diarree, misselijkheid en braken, dienen te worden geëvalueerd om oorzaken in verband met de ziekte uit te sluiten. Ondersteunende zorg voor maagdarmsstelselbijwerkingen waarvoor behandeling nodig is, zijn onder andere geneesmiddelen met anti-emetische, diarreeremmende of maagzuurremmende eigenschappen.

De vochttoestand van patiënten met maagdarmsstelselbijwerkingen moet nauwgezet worden gecontroleerd en worden behandeld volgens de standaard klinische praktijk.

Laboratoriumtests

De behandeling met avapritinib bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST of AdvSM wordt in verband gebracht met anemie, neutropenie en/of trombocytopenie. Er moet tijdens de behandeling met avapritinib regelmatig een compleet bloedbeeld worden uitgevoerd. Zie ook intracraniale bloedingen hierboven in deze rubriek en in rubriek 4.8.

De behandeling met avapritinib bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST of AdvSM wordt in verband gebracht met verhogingen van bilirubine en levertransaminasen (zie rubriek 4.8). De leverfunctie (transaminasen en bilirubine) moet regelmatig worden gecontroleerd bij patiënten die avapritinib krijgen.

CYP3A4-remmers en -inductoren

Gelijktijdige toediening met krachtige of matige CYP3A-remmers moet worden vermeden omdat het de plasmaconcentratie van avapritinib kan doen toenemen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met krachtige of matige CYP3A-inductoren moet vermeden worden omdat het de plasmaconcentratie van avapritinib kan doen afnemen (zie rubriek 4.5).

Lichtgevoelighedsreacties

Blootstelling aan direct zonlicht moet worden vermeden of geminimaliseerd vanwege het risico op fototoxiciteit in verband met avapritinib. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om gebruik te maken van maatregelen zoals beschermende kleding en zonnebrandcrème met hoge zonbeschermingsfactor (SPF).

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Werkzame stoffen die van invloed kunnen zijn op avapritinib

Sterke en matige CYP3A-remmers

Gelijktijdige toediening van avapritinib met een sterke CYP3A-remmer, verhoogde de avapritinibconcentratie in plasma en kan leiden tot een toename van bijwerkingen. Gelijktijdige toediening van itraconazol (200 mg tweemaal daags op dag 1, gevolgd door 200 mg eenmaal daags gedurende 13 dagen) met een enkele 200 mg dosis avapritinib op dag 4 bij gezonde proefpersonen deed de C_{max} van avapritinib 1,4 keer toenemen en de AUC_{0-inf} 4,2 keer, ten opzichte van een dosis van 200 mg avapritinib alleen toegediend.

Gelijktijdig gebruik van avapritinib met krachtige of matige CYP3A-remmers (zoals antifungale middelen waaronder ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; bepaalde macroliden zoals erytromycine, claritromycine en telitromycine; werkzame stoffen voor de behandeling van humaan immunodeficiëntievirus-infecties/verworven immunodeficiëntiesyndroom [hiv/aids], zoals cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir en saquinavir; evenals conivaptan voor de behandeling van hyponatriëmie en boceprevir voor de behandeling van hepatitis), inclusief grapefruit en grapefruitsap, dient te worden vermeden, maar als gelijktijdig gebruik met een matige CYP3A-remmer niet kan worden vermeden, moet de aanvangsdosis van AYVAKYT worden teruggebracht van 300 mg oraal eenmaal daags tot 100 mg oraal eenmaal daags voor patiënten met GIST, en van 200 mg tot 50 mg oraal eenmaal daags voor patiënten met AdvSM (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Sterke en matige CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van avapritinib met een sterke CYP3A-inductor verminderde de concentratie avapritinib in plasma en kan leiden tot een verminderde werkzaamheid van avapritinib. Gelijktijdige toediening van rifampicine (600 mg eenmaal daags gedurende 18 dagen) met een enkele dosis van 400 mg avapritinib op dag 9 bij gezonde proefpersonen deed de C_{max} van avapritinib met 74% afnemen en de AUC_{0-inf} met 92%, ten opzichte van een dosis van 400 mg avapritinib alleen toegediend.

Gelijktijdige toediening van avapritinib met sterke en matige CYP3A-inductoren (bijv. dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fosfenytoïne, primidon, bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, dabrafenib, nafcillin of *Hypericum perforatum*, ook bekend als sint-janskruid) moet worden vermeden.

Effect van avapritinib op andere werkzame stoffen

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat avapritinib een directe en tijdsafhankelijke remmer van CYP3A is. Daarom kan avapritinib mogelijk de plasmaconcentraties verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A.

In-vitro-onderzoeken wezen erop dat avapritinib een inductor is van CYP3A. Daarom kan avapritinib mogelijk de plasmaconcentraties verlagen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig toedienen van avapritinib met CYP3A-substraten met een smalle therapeutische index, aangezien hun plasmaconcentraties kunnen worden veranderd.

Avapritinib is een remmer van P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K, en BSEP *in vitro*. Daarom zou de concentratie van gelijktijdig toegediende substraten van deze transporters bij behandeling met avapritinib kunnen veranderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten er op de hoogte van worden gebracht dat avapritinib schade kan veroorzaken aan de foetus (zie rubriek 5.3).

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd voorafgaand aan de start van behandeling met AYVAKYT.

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minstens 1 maand na de laatste dosis AYVAKYT.

Patiënten moeten worden geadviseerd om meteen contact op te nemen met hun behandelaar als ze zwanger worden of als zwangerschap wordt vermoed terwijl ze AYVAKYT gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van avapritinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

AYVAKYT wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden, maar geen anticonceptie gebruiken.

Als AYVAKYT wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens gebruik van AYVAKYT, moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of avapritinib/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met AYVAKYT en gedurende 2 weken na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van AYVAKYT op de menselijke vruchtbaarheid. Er zijn geen relevante effecten op de vruchtbaarheid waargenomen in een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

AYVAKYT kan bijwerkingen veroorzaken, zoals cognitieve effecten, die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten moeten worden gewezen op het risico op bijwerkingen die van invloed zijn op hun vermogen om zich te concentreren en te reageren. Patiënten die deze bijwerkingen ervaren moeten extra voorzichtig zijn bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsdatabase bevat een totaal van 585 patiënten met GIST (alle doseringen), waarvan 550 patiënten met avapritinib in een startdosis van 300 mg of 400 mg zijn behandeld, evenals

193 patiënten die in onderzoeken voor AdvSM (alle doseringen) zijn opgenomen, waarvan 126 patiënten met avapritinib in een startdosis van 200 mg zijn behandeld, zie rubriek 5.1.

Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST

De meest voorkomende bijwerkingen van elke graad tijdens de behandeling met avapritinib in een startdosis van 300 mg of 400 mg, waren misselijkheid (45%), vermoeidheid (40%), anemie (39%), periorbitaal oedeem (33%), gezichtsoedeem (27%), hyperbilirubinemie (28%), diarree (26%), braken (24%), perifeer oedeem (23%), verhoogde traanproductie (22%), verminderde eetlust (21%) en geheugenvermindering (20%).

Ernstige bijwerkingen traden op bij 23% van de patiënten die avapritinib kregen. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen tijdens behandeling met avapritinib waren anemie (6%) en pleurale effusie (1%).

De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot permanente stopzetting van de behandeling waren vermoeidheid, encefalopathie en intracranieële bloeding (elk < 1%). Bijwerkingen die leidden tot een verlaging van de dosis waren onder andere bloedarmoede, vermoeidheid, neutrofielentelling verlaagd, bloed bilirubine verhoogd, geheugenvermindering, cognitieve aandoening, periorbitaal oedeem, misselijkheid en gezichtsoedeem.

Gevorderde systemische mastocytose

De meest voorkomende bijwerkingen van elke graad tijdens de behandeling met avapritinib in een startdosis van 200 mg waren periorbitaal oedeem (38%), trombocytopenie (37%), perifeer oedeem (33%) en anemie (22%).

Ernstige bijwerkingen traden op bij 12% van de patiënten die avapritinib kregen. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen tijdens behandeling met avapritinib waren subduraal hematoom (2%), anemie (2%) en bloeding (2%).

Bij patiënten met AdvSM die met 200 mg werden behandeld, had 7,1% bijwerkingen die leidden tot permanente stopzetting van de behandeling. Bij twee patiënten (1,6%) trad een subduraal hematoom op. Cognitieve aandoening, zwaarmoedige stemming, diarree, stoornis van aandacht, hemoglobine verlaagd, haarkleurveranderingen, verminderd libido, misselijkheid, neutropenie, voortijdige menopauze en trombocytopenie traden elk op bij één patiënt (elk 0,8%). Bijwerkingen die leidden tot een verlaging van de dosis waren trombocytopenie, neutropenie, periorbitaal oedeem, cognitieve aandoening, perifeer oedeem, plaatjestelling verlaagd, neutrofielentelling verlaagd, anemie, asthenie, vermoeidheid, artralgie, bloed alkalische fosfatase verhoogd, bloed bilirubine verhoogd en wittebloedceltelling verlaagd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken bij $\geq 1\%$ van de patiënten met GIST staan hieronder vermeld (tabel 3), behalve bijwerkingen vermeld in rubriek 4.4, die ongeacht de frequentie opgenomen zijn, volgens de systeem-/orgaanklassen en frequentie van gegevensbank MedDRA. Voor patiënten met AdvSM staan de bijwerkingen die werden gemeld in klinische onderzoeken bij $\geq 3\%$ van de patiënten hieronder weergegeven (tabel 4).

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3. Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST behandeld met avapritinib

Systeem-/orgaanklasse / frequentie-categorie	Bijwerkingen	Alle graden %	Graden ≥ 3 %
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Vaak	Conjunctivitis	2,0	-
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			
Soms	Tumorbloeding	0,2	0,2
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Zeer vaak	Anemie	39,6	20,4
	Wittebloedceltelling verlaagd	14,0	3,1
	Neutrofielentelling verlaagd	15,8	8,9
Vaak	Trombocytopenie	8,4	0,9
	Lymfocytentelling verlaagd	4,7	2,2
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Zeer vaak	Verminderde eetlust	21,1	0,5
Vaak	Hypofosfatemie	8,9	2,5
	Hypokaliëmie	6,0	0,9
	Hypomagniësemie	3,8	0,4
	Hyponatriëmie	1,3	0,7
	Dehydratie	1,8	0,5
	Hypoalbuminemie	2,4	-
	Hypocalciëmie	2,2	0,4
Psychische stoornissen			
Vaak	Verwarde toestand	4,7	0,5
	Depressie	4,2	0,4
	Angst	1,8	-
	Insomnia	3,8	-
Zenuwstelselaandoeningen			
Zeer vaak	Geheugenvermindering	22,7	0,9
	Cognitieve aandoening	11,8	0,9
	Duizeligheid	10,5	0,2
	Effect op smaak	12,7	-
Vaak	Intracraniale bloeding ¹	1,6	1,1
	Verminderd geestelijk vermogen ²	5,6	0,7
	Neuropathie perifeer	8,5	0,4
	Somnolentie	1,8	-
	Afasie	1,8	-
	Hypokinesie	1,3	0,2
	Hoofdpijn	8,0	0,2
	Evenwichtsstoornis	1,6	-
	Spraakstoornis	4,5	-
	Tremor	2,2	0,2
Soms	Encefalopathie	0,9	0,5
Oogaandoeningen			
Zeer vaak	Traanproductie verhoogd	22,2	-
Vaak	Oculaire hemorragie ³	1,1	-
	Gezichtsvermogen wazig	2,9	-
	Conjunctiva hemorragie	2,4	-
	Fotofobie	1,6	-
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			
Vaak	Vertigo	2,4	-

Systeem-/orgaanklasse / frequentie-categorie	Bijwerkingen	Alle graden %	Graden ≥ 3 %
Onderzoeken			
Zeer vaak	Transaminasen verhoogd	12,4	0,9
Vaak	Elektrocardiogram QT verlengd	2,0	0,2
	Bloed creatinefosfokinase verhoogd	3,3	0,4
	Gewicht verlaagd	7,5	0,2
	Gewicht verhoogd	4,7	-
	Bloed lactaatdehydrogenase verhoogd	1,3	-

Intracranieële bloeding (waaronder cerebrale bloeding, intracraniale bloeding, subduraal hematoom, cerebraal hematoom)

²Verminderd geestelijk vermogen (waaronder stoornis van aandacht, verminderd geestelijk vermogen, psychische toestandsveranderingen, dementie)

³Oculaire hemorrhagie (waaronder ooghemorrhagie, retinabloeding, glasvochtbloeding)

⁴Gastro-intestinale bloeding (inclusief buikbloeding, gastro-intestinale bloeding, bloeding van bovenste deel van maag-darmkanaal, rectale hemorrhagie, melaena)

⁵Oedeem (waaronder periorbitaal oedeem, oedeem perifeer, gezichtsoedeem, ooglidooedeem, vochtretentie, gegeneraliseerd oedeem, oogkasooedeem, oogooedeem, oedeem, perifere zwelling, zwelling aangezicht, oogzwelling, conjunctivaal oedeem, larynxoedeem, gelokaliseerd oedeem, lipzwelling)

-: geen bijwerkingen gemeld van graad ≥ 3

Gevorderde systemische mastocytose

Tabel 4. Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken bij patiënten met gevorderde systemische mastocytose behandeld met avapritinib te beginnen bij 200 mg

Systeem-/orgaanklasse / frequentie-categorie	Bijwerkingen	Alle graden %	Graad ≥ 3 %
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Zeer vaak	Trombocytopenie*	46,8	23,0
	Anemie*	23,0	11,9
	Neutropenie*	21,4	19,0
Vaak	Leukopenie*	8,7	2,4
Psychische stoornissen			
Vaak	Verwarde toestand	1,6	-
Zenuwstelselaandoeningen			
Zeer vaak	Effect op smaak*	15,9	0,8
	Cognitieve aandoening	11,9	1,6
Vaak	Hoofdpijn	7,9	-
	Geheugenvermindering*	5,6	-
	Duizeligheid	5,6	-
	Neuropathie perifeer ¹	4,8	-
	Intracranieële bloeding ²	2,4	0,8
Oogaandoeningen			
Vaak	Traanproductie verhoogd	6,3	-
Hartaandoeningen			
Soms	Pericardeffusie	0,8	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Vaak	Bloedneus	5,6	-
	Pleurale effusie	2,4	-
Maagdarmstelselaandoeningen			
Zeer vaak	Diarree	14,3	1,6
	Misselijkheid	12,7	-

Systeem-/organoklasse / frequentie categorie	Bijwerkingen	Alle graden %	Graad ≥ 3 %
Vaak	Braken*	8,7	0,8
	Gastro-oesofageale refluxziekte*	4,8	-
	Ascites*	4,0	0,8
	Droogheid*	4,0	-
	Constipatie	3,2	-
	Buikpijn*	3,2	-
	Gastro-intestinale bloeding ³	2,4	1,6
Lever- en galaandoeningen			
Vaak	Hyperbilirubinemie*	7,9	0,8
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Zeer vaak	Haarkleurveranderingen	15,1	-
Vaak	Rash*	7,9	0,8
	Alopecia	7,1	-
Soms	Fotosensitiviteitsreactie	0,8	-
Nier- en urinewegaandoeningen			
Soms	Acute nierletsel*	0,8	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Vaak	Artralgie	4,8	0,8
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Zeer vaak	Oedeem ⁴	69,8	4,8
	Vermoeidheid*	18,3	2,4
Vaak	Pijn	3,2	-
Onderzoeken			
Vaak	Gewicht verhoogd	6,3	-
	Bloed alkalische fosfatase verhoogd	4,8	1,6
	Transaminasen verhoogd*	4,8	-
	Elektrocardiogram QT verlengd	1,6	0,8
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Vaak	Kneuzing	3,2	-

¹Neuropathie perifeer (waaronder paresthesie, neuropathie perifeer, hypo-esthesie)

²Intracraniale bloeding (waaronder intracraniale bloeding, subduraal hematoom)

³Gastro-intestinale bloeding (waaronder buikbloeding, gastro-intestinale bloeding, melaena)

⁴Oedeem (waaronder periorbitaal oedeem, oedeem perifeer, gezichtsoedeem, ooglidooedeem, vochtretentie, generaliseerd oedeem, oedeem, perifere zwelling, zwelling aangezicht, oogzwellling, conjunctivaal oedeem, larynxoedeem, gelokaliseerd oedeem)

*Is een verzamelbegrip voor termen die een overeenkomstig medisch concept vertegenwoordigen.

-: geen bijwerkingen gemeld

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Intracraniale bloeding

Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST

Intracraniale bloeding is opgetreden bij 10 (1,7%) van de 585 patiënten met GIST (alle doseringen) en bij 9 (1,6%) van de 550 patiënten met GIST die avapritinib kregen met een aanvangsdosis van 300 mg of 400 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

Voorvallen van intracraniale bloeding (alle graden) traden op in een bereik van 8 weken tot 84 weken na de start met avapritinib, met een mediane tijd tot aanvang van 22 weken. De mediane tijd tot verbetering en resolutie was 25 weken voor intracraniale bloeding van graad ≥ 2 .

Gevorderde systemische mastocytose

Intracraniale bloeding (ongeacht de oorzaak) is opgetreden bij in totaal 4 (3,2%) van de 126 patiënten met AdvSM die zijn behandeld met avapritinib in een aanvangsdosering van 200 mg eenmaal daags, ongeacht het aantal bloedplaatjes voorafgaand aan de instelling van de behandeling. Bij 3 van deze 4 patiënten werd het voorval beoordeeld als gerelateerd aan avapritinib (2,4%). Het risico op intracraniale hemorragische bijwerkingen is hoger bij patiënten met een aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$. Intracraniale bloeding (ongeacht de oorzaak) is opgetreden bij in totaal 3 (2,5%) van de 121 patiënten met AdvSM die zijn behandeld met een aanvangsdosering van 200 mg eenmaal daags en die voorafgaand aan de instelling van de behandeling een aantal bloedplaatjes van $\geq 50 \times 10^9/l$ hadden (zie rubriek 4.4). Bij 2 van de 3 patiënten werd het voorval beoordeeld als gerelateerd aan avapritinib (1,7 %). Van de 126 patiënten die werden behandeld met de aanbevolen aanvangsdosering van 200 mg eenmaal daags, hadden er 5 voorafgaand aan de instelling van de behandeling een aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$, en bij één van deze patiënten is een intracraniale bloeding opgetreden.

Intracraniale hemorragische bijwerkingen (alle graden) zijn opgetreden in de periode van 12,0 tot 15,0 weken na de instelling op avapritinib, met een mediane tijd tot optreden van 12,1 weken.

In klinische onderzoeken met avapritinib was het aantal gevallen van intracraniale bloeding bij patiënten die werden behandeld met avapritinib in een aanvangsdosering van ≥ 300 mg eenmaal daags, hoger dan bij patiënten die werden behandeld met de aanbevolen aanvangsdosering van 200 mg eenmaal daags. Van de 50 patiënten die werden behandeld met een aanvangsdosering ≥ 300 mg eenmaal daags, hadden 8 patiënten (16,0%) een voorval (ongeacht de oorzaak) van intracraniale bloeding, ongeacht het aantal bloedplaatjes voorafgaand aan instelling van de behandeling. Bij 6 van de 8 patiënten (12,0%) werd het voorval beoordeeld als gerelateerd aan avapritinib. Van deze 50 patiënten hadden 7 patiënten voorafgaand aan de instelling van de behandeling een aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$, en 4 van deze patiënten hebben een intracraniale bloeding gekregen die in 3 van de 4 gevallen werd beoordeeld als gerelateerd aan avapritinib. 4 van 43 patiënten met een aantal bloedplaatjes $\geq 50 \times 10^9/l$ voorafgaand aan de instelling van de behandeling hebben een intracraniale bloeding gekregen, die in 3 van de 4 gevallen werd beoordeeld als gerelateerd aan avapritinib.

Fatale intracraniale hemorragische bijwerkingen zijn opgetreden bij minder dan 1% van de patiënten met AdvSM (alle doseringen).

De maximale dosis voor patiënten met AdvSM mag niet hoger zijn dan 200 mg eenmaal daags.

Cognitieve effecten

Er kan bij patiënten die met avapritinib worden behandeld een breed gamma van in het algemeen (met behandeling) omkeerbare cognitieve effecten optreden. Cognitieve effecten zijn behandeld met onderbreking van de toediening of verlaging van de dosering, en 2,7% van de cognitieve effecten liep uit op permanente stopzetting van de behandeling met avapritinib.

Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST

Cognitieve effecten deden zich voor bij 194 (33%) van de 585 patiënten met GIST (alle doseringen) en bij 182 (33%) van de 550 patiënten met GIST die avapritinib kregen in een startdosering van 300 of 400 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4). Bij de patiënten met een voorval (elke graad), was de mediane tijd tot aanvang 8 weken.

De meeste cognitieve effecten waren graad 1, met graad ≥ 2 bij 11% van 550 patiënten. Bij de patiënten met een cognitief effect van graad ≥ 2 (dat van invloed is op dagelijkse activiteiten) was de mediane tijd tot verbetering 15 weken.

Geheugenvermindering trad op bij 20% van de patiënten, $< 1%$ van deze voorvallen was graad 3. Cognitieve stoornis trad op bij 12% van de patiënten; $< 1%$ van deze voorvallen was graad 3. Verwarde toestand trad op bij 5% van de patiënten; $< 1%$ van deze voorvallen was graad 3. Encefalopathie trad op bij $< 1%$ van de patiënten; $< 1%$ van deze voorvallen was graad 3. Ernstige bijwerkingen in de vorm van cognitieve effecten werden gemeld bij 9 (1,5%) van de 585 GIST-

patiënten (alle doseringen), waarbij 7 (1,3%) van deze 9 patiënten in de groep van 550 GIST-patiënten met een aanvangsdosering van 300 of 400 mg eenmaal daags zaten.

Over het geheel genomen was bij 1,3% van de patiënten permanente stopzetting van avapritinib nodig vanwege een cognitief effect.

Cognitieve effecten deden zich voor bij 37% van de patiënten \geq 65 jaar die een startdosis kregen van 300 of 400 mg eenmaal daags.

Gevorderde systemische mastocytose

Cognitieve effecten deden zich voor bij 51 (26%) van de 193 patiënten met AdvSM (alle doseringen) en bij 23 (18%) van de 126 patiënten met AdvSM die werden behandeld met avapritinib in een aanvangsdosering van 200 mg (zie rubriek 4.4). Bij de patiënten met AdvSM die met een aanvangsdosis van 200 mg werden behandeld en bij wie er een voorval optrad (elke graad), was de mediane tijd tot optreden 12 weken (spreidingsbreedte: 0,1 week tot 108,1 weken).

De meeste cognitieve effecten waren graad 1, waarbij effecten met graad \geq 2 optraden bij 7% van de 126 patiënten die met een aanvangsdosis van 200 mg werden behandeld. Bij de patiënten met een cognitief effect van graad \geq 2 (dat van invloed is op dagelijkse activiteiten) was de mediane tijd tot verbetering 6 weken.

Bij de patiënten met AdvSM die met een aanvangsdosis van 200 mg werden behandeld, trad cognitieve stoornis op bij 12% van de patiënten, geheugenvermindering bij 6% van de patiënten en verwarde toestand bij 2% van de patiënten. Geen van deze voorvallen was van graad 4.

Ernstige bijwerkingen in de vorm van cognitieve effecten werden gemeld bij 1 (< 1%) van de 193 patiënten met AdvSM (alle doseringen). In de AdvSM-groep met een aanvangsdosering van 200 mg eenmaal daags treden geen ernstige cognitieve bijwerkingen op.

In totaal moest de behandeling met avapritinib (alle doseringen) bij 1,6% van de AdvSM-patiënten permanent worden stopgezet vanwege een cognitieve bijwerking, bij 8% moest de toediening worden onderbroken en bij 9% moest de dosering worden verlaagd.

Cognitieve effecten deden zich voor bij 20% van de patiënten \geq 65 jaar met een aanvangsdosering van 200 mg eenmaal daags.

Ouderen

Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST

In NAVIGATOR en VOYAGER (N = 550) (zie rubriek 5.1), was 39% van de patiënten 65 jaar en ouder, en 9% 75 jaar en ouder. Vergeleken met jongere patiënten (< 65), meldden meer patiënten \geq 65 jaar oud bijwerkingen die hebben geleid tot dosisverlagingen (55% vergeleken met 45%) en stopzetting van de dosis (18% vergeleken met 4%). De soorten gemelde bijwerkingen waren vergelijkbaar, ongeacht de leeftijd van de patiënten. Oudere patiënten meldden meer bijwerkingen van graad 3 of hoger vergeleken met jongere patiënten (63% vergeleken met 50%).

Gevorderde systemische mastocytose

Van de patiënten die in EXPLORER en PATHFINDER (N = 126) (zie rubriek 5.1) met 200 mg werden behandeld, was 63% van de patiënten 65 jaar of ouder en 21% van de patiënten 75 jaar of ouder. In vergelijking met jongere patiënten (< 65) meldden meer patiënten \geq 65 jaar bijwerkingen die leidden tot verlaging van de dosering (62% tegenover 73%). Een overeenkomstig percentage van de patiënten meldden bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling (9% tegenover 6%). De typen bijwerkingen die werden gemeld varieerden niet met de leeftijd. Oudere patiënten meldden meer bijwerkingen van graad 3 of hoger (63,3%) dan jongere patiënten (53,2%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld in klinische onderzoeken met avapritinib. De maximale dosis avapritinib die klinisch is onderzocht is 600 mg oraal eenmaal daags. Bijwerkingen waargenomen bij deze dosis kwamen overeen met het veiligheidsprofiel bij 300 mg of 400 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.8).

Behandeling

Er is geen bekend antidotum voor overdosering met avapritinib. In het geval van vermoede overdosering, moet worden gestopt met avapritinib en ondersteunende zorg worden ingesteld. Op basis van het hoge verdelingsvolume en de hoge mate van eiwitbinding van avapritinib, zal dialyse waarschijnlijk niet leiden tot verwijdering van avapritinib.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmer, ATC-code: L01EX18.

Werkingsmechanisme

Avapritinib is een type 1 kinaseremmer waarvoor *in vitro* biochemische activiteit is aangetoond op de PDGFRA D842V- en KIT D816V-mutaties, waarbij er sprake is van resistentie tegen imatinib, sunitinib en regorafenib bij een 50% remmende concentratie (IC_{50}) van respectievelijk 0,24 nM en 0,27 nM, en waarvoor een sterkere werking is aangetoond tegen klinisch relevante KIT exon 11-, KIT exon 11/17- en KIT exon 17-mutaties dan tegen het KIT wild type-enzym.

Avapritinib remde in celgebaseerde assays de autofosforylering van KIT D816V en PDGFRA D842V bij een IC_{50} van respectievelijk 4 nM en 30 nM. Ook remde avapritinib in celgebaseerde assays de proliferatie in cellijnen met KIT-mutaties, waaronder een uit een murien mastocytoom ontwikkelde cellijn en een uit een humane mestcelleukemie ontwikkelde cellijn. Avapritinib liet ook groeiremmende activiteit zien in een xenograftmodel van een murien mastocytoom met een KIT exon 17-mutatie.

Farmacodynamische effecten

Potentieel voor verlengen van het QT-interval

Het vermogen van avapritinib om het QT-interval te verlengen is beoordeeld bij 27 patiënten die avapritinib toegediend kregen in een dosering van 300/400 mg eenmaal daags in een open-label onderzoek met één arm bij patiënten met GIST. De geschatte gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor de QTcF was 6,55 ms (90%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 1,80 tot 11,29), bij het waargenomen geometrisch gemiddelde voor de C_{max} van 899 ng/ml in *steady state*. Er werd geen effect op de hartslag of cardiale geleiding (PR-, QRS-, en RR-intervallen) waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische onderzoeken in verband met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST

De werkzaamheid en veiligheid van avapritinib zijn beoordeeld in een multicentrisch, open-label klinisch onderzoek met één arm (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Patiënten met een bevestigde diagnose van GIST en een Eastern Clinical Oncology Group-score (ECOG-score) voor de functionele toestand van 0 tot 2 (58% en 3% van de patiënten had respectievelijk een ECOG-score van 1 en 2) werden opgenomen in het onderzoek. Een totaal van 217 patiënten kreeg een startdosering van ofwel 300 mg ofwel 400 mg eenmaal per dag.

De werkzaamheid werd beoordeeld op basis van het totale responspercentage (ORR) volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) versie 1.1, aangepast voor patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST (mRECIST v1.1), en de duur van de respons (DoR). Deze beoordeling vond plaats op basis van geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR).

Verder kreeg een totaal van 239 patiënten behandeling met avapritinib in de relevante startdosering in een lopend open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek (BLU-285-1303; VOYAGER), waarin PFS het primaire eindpunt was. Zesennegentig bijkomende patiënten kregen avapritinib in dit onderzoek na ziekteprogressie bij de controlebehandeling met regorafenib (crossover). Sinds de laatste afsluitdatum voor gegevensverzameling, 9 maart 2020, was de mediane behandelingsduur 8,9 maanden bij patiënten met GIST met de PDGFRA D842V-mutatie die geïnccludeerd waren in dit onderzoek, wat een aantal preliminaire comparatieve veiligheidsgegevens oplevert.

PDGFRA D842V-mutatie

In totaal werden 38 patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST met de PDGFRA D842V-mutatie in het onderzoek opgenomen en behandeld met avapritinib met een aanvangsdosering van ofwel 300 mg of 400 mg eenmaal daags. In het NAVIGATOR-onderzoek had 71% van de patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST met de PDGFRA D842V-mutatie tijdens de behandeling dosisverlaging tot 200 mg of 100 mg eenmaal daags. Mediane tijd tot verlaging van de dosis was 12 weken. De GIST-patiënten moesten niet-reseceerbare of gemetastaseerde ziekte hebben en een gedocumenteerde PDGFRA D842V-mutatie, vastgesteld met een plaatselijk beschikbare diagnostische test. Na 12 maanden, gebruikten 27 patiënten nog steeds avapritinib, waarvan 22% 300 mg eenmaal daags kreeg, 37% 200 mg eenmaal daags en 41% 100 mg eenmaal daags.

Demografische uitgangswaarden en baseline ziektekenmerken waren de mediane leeftijd van 64 jaar (spreidingsbreedte: 29 tot 90 jaar), 66% mannelijk, 66% blank, ECOG-score van 0-2 (61% en 5% van de patiënten had een ECOG-score van respectievelijk 1 en 2), 97% had gemetastaseerde ziekte, grootste te behandelen laesie was > 5 cm bij 58%, 90% had eerdere chirurgische resectie, en mediaan aantal voorafgaande lijnen van tyrosinekinaseremmers van 1 (spreidingsbreedte: 0 tot 5).

Werkzaamheidsresultaten uit onderzoek BLU-285-1101 (NAVIGATOR) voor GIST-patiënten met de PDGFRA D842V-mutatie zijn samengevat in tabel 5. De gegevens wijzen op een mediane duur van follow-up van 26 maanden bij alle patiënten met PDGFRA D842V-mutaties die leefden, de mediane OS werd niet bereikt met 74% van de patiënten in leven. De mediane progressievrije overleving was 24 maanden. Radiografische tumorvermindering werd waargenomen bij 98% van de patiënten.

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten voor PDGFRA D842V-mutatie bij GIST-patiënten (NAVIGATOR-onderzoek)

Werkzaamheidsparameter	N = 38
mRECIST 1,1 ORR¹, (%) (95%-BI)	95 (82,3; 99,4)
CR	13
PR	82
DoR, maanden, mediaan (BI)	22,1 (14,1; NE)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; DoR = duur van de respons; mRECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1, aangepast voor patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST; N = aantal patiënten; NE = niet te schatten;

ORR = percentage voor totale respons; PR = partiële respons

¹ ORR wordt gedefinieerd als patiënten bij wie een CR of PR werd bereikt (CR + PR).

Bij patiënten met GIST met de PDGFRA D842V-mutatie die werden behandeld met een aanvangsdosering van 300 of 400 mg eenmaal daags was de ORR volgens centrale radiologiebeoordeling aan de hand van de mRECIST versie 1.1-criteria 95%.

Uit voorlopige resultaten van het lopende fase-3-onderzoek BLU-285-1303 (VOYAGER) in een subgroep van 13 patiënten met een PDGFRA D842V-mutatie, werd een partiële respons gemeld bij 3 van de 7 patiënten in de avapritinibgroep (ORR van 43%) en bij geen van de 6 patiënten in de regorafenibgroep (ORR van 0%). De mediane PFS kon niet geschat worden bij patiënten met PDGFRA D842V-mutaties die naar avapritinib gerandomiseerd waren (95% CI: 9,7; NE), vergeleken met 4,5 maanden bij patiënten die met regorafenib werden behandeld (95% CI: 1,7; NE).

Klinische onderzoeken in verband met gevorderde systemische mastocytose

De werkzaamheid en veiligheid van avapritinib werd beoordeeld in het multicentrisch, éénarmig, open-label fase 2-onderzoek BLU-285-2202 (PATHFINDER). Voor het onderzoek geschikte patiënten moesten een ECOG-score voor de functionele toestand van 0 tot 3 hebben. Patiënten met een gecombineerd hematologisch neoplasma (AHN) met een hoog tot zeer hoog risico, zoals AML of hoog-risico-MDS, en een philadelphiachromosoompositieve maligniteit werden uitgesloten. Medicatie voor palliatieve en ondersteunende zorg waren toegestaan. In de populatie die volgens de IWG-MRT-ECNM-criteria op een respons kon worden geëvalueerd, bij beoordeling op geldigheid door een centrale commissie, zaten ook patiënten met de diagnose AdvSM, die met minimaal 1 dosis avapritinib waren behandeld, bij wie het beenmerg na de baseline minimaal 2 keer was beoordeeld en die minimaal 24 weken aan het onderzoek hadden deelgenomen, of een bezoek in verband met beëindiging deelname hadden afgelegd. De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was het ORR volgens de gemodificeerde IWG-MRT-ECNM-criteria, bij beoordeling op geldigheid door een centrale commissie.

Van de 107 patiënten die in het onderzoek waren opgenomen, werden minimaal 67 patiënten, met minimaal één eerdere systemische therapie, behandeld met een aanvangsdosering van 200 mg oraal eenmaal daags.

De beoordeling van de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid werd gebaseerd op in totaal 47 volgens de gemodificeerde IWG-MRT-ECNM-responscriteria evalueerbare en in het onderzoek opgenomen AdvSM-patiënten met minimaal één eerdere systemische therapie en een aanvangsdosering van 200 mg avapritinib eenmaal daags, waarbij 78,7% van de patiënten eerder met midostaurine, 17,0% eerder met cladribine, 14,9 % eerder met interferon- α , 10,6% eerder met hydroxycarbamide en 6,4% eerder met azacytidine werd behandeld. Bij 37 (79%) van de 47 AdvSM-patiënten met minimaal één eerdere systemische therapie en een aanvangsdosering van 200 mg avapritinib werd de dosering in de loop van de behandeling een of meer keren verlaagd, met een mediane tijd tot dosisverlaging van 6 weken. De kenmerken van de onderzoekspopulatie waren: mediane leeftijd 69 jaar (spreidingsbreedte: 31 tot 86 jaar), 70% mannen, 92% blank, ECOG-score van

0-3 (66% en 34% van de patiënten had een ECOG-score van respectievelijk 0-1 en 2-3) en 89% had een detecteerbare D816V-mutatie van het KIT-gen. Voordat de behandeling met avapritinib werd ingesteld was de mediane waarde voor mestcelinfiltratie van het beenmerg 70%, de mediane waarde voor de tryptaseconcentratie in het serum 325 ng/ml en de mediane waarde van de fractie van gemuteerde allelen (MAF) m.b.t. de D816V-mutatie van het KIT-gen (KIT-D816V-MAF) 26,2%.

De resultaten voor werkzaamheid bij de in het onderzoek opgenomen AdvSM-patiënten met minimaal één eerdere systemische therapie, een aanvangsdosering van 200 mg avapritinib eenmaal daags en een mediane follow-upduur van 12 maanden, zijn samengevat in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheidsresultaten in PATHFINDER voor patiënten met gevorderde systemische mastocytose met minimaal één eerdere systemische therapie

Werkzaamheidsparameter	Totaal	ASM	SM-AHN	MCL
ORR¹ volgens gemodificeerde IWG-MRT-ECNM, N (%) (95%-betrouwbaarheids-interval)	N = 47 28 (60) (44,3; 73,6)	N = 8 5 (63) (24,5; 91,5)	N = 29 19 (66) (45,7; 82,1)	N = 10 4 (40) (12,2; 73,8)
Respons volgens de gemodificeerde IWG-MRT-ECNM-criteria, %				
CR	1 (2)	0	1 (3)	0
CRh	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
PR	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
CI	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
DoR² (maanden), mediaan (95%-betrouwbaarheids-interval)	N = 28 NR (NE, NE)	N = 5 NR (NE, NE)	N = 19 NR (NE, NE)	N = 4 NR (NE, NE)
DoR-fractie bij 12 maanden, %	100,0	100,0	100,0	100,0
DoR-fractie bij 24 maanden, %	85,6	NE	83,3	NE
Tijd tot respons (maanden), mediaan (min, max)	N = 28 1,9 (0,5; 12,2)	N = 5 2,3 (1,8; 5,5)	N = 19 1,9 (0,5; 5,5)	N = 4 3,6 (1,7; 12,2)
Tijd tot CR/CRh (maanden), mediaan (min, max)	N = 5 3,7 (1,8; 14,8)	N = 2 2,8 (1,8; 3,7)	N = 3 5,6 (1,8; 14,8)	N = 0 NE

Afkortingen: CI = klinische verbetering; CR = complete remissie; CRh = complete remissie met partieel herstel van het volledig bloedbeeld in het perifere bloed; DoR = duur van de respons; NE = niet te schatten; NR = niet bereikt; ORR = percentage voor totale respons; PR = partiële remissie
¹ ORR volgens gemodificeerde IWG-MRT-ECNM wordt gedefinieerd als de patiënten bij wie een CR, CRh, PR of CI (CR + CRh + PR + CI) is bereikt
² Op grond van Kaplan-Meier-analyse.

Met betrekking tot de patiënten die werden behandeld met avapritinib in een aanvangsdosering van 200 mg eenmaal daags na minimaal één eerdere systemische therapie, gold het volgende: bij 83,1% van de patiënten was de hoeveelheid mestcellen in het beenmerg met $\geq 50\%$ afgenomen, waarbij de mestcelophopingen in het beenmerg bij 58,5% van de patiënten volledig waren geëlimineerd; bij 88,1% van de patiënten was de serumconcentratie van tryptase met $\geq 50\%$ gedaald, waarbij de serumconcentratie van tryptase bij 49,3% van de patiënten < 20 ng/ml was; bij 68,7% was de KIT-D816V-MAF in het bloed met $\geq 50\%$ afgenomen; en bij 60,0% van de patiënten was het miltvolume ten opzichte van het volume bij de start van de behandeling met $\geq 35\%$ afgenomen.

In het ondersteunende multicentrische, éénarmige, open-label fase 1-onderzoek BLU-285-2101 (EXPLORER) was het ORR bij 11 AdvSM-patiënten met minimaal één eerdere systemische therapie en een aanvangsdosis van 200 mg avapritinib eenmaal daags volgens de mIWG-MRT-ECNM-criteria 73% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 39,0; 94,0).

Ouderen

Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST

Tweënvierde procent van de patiënten die AYVAKYT kregen met een aanvangsdosering van 300 mg en 400 mg eenmaal daags in NAVIGATOR was 65 jaar of ouder. Er werden geen algemene verschillen in werkzaamheid waargenomen in vergelijking met jongere patiënten. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van avapritinib bij patiënten van 75 jaar en ouder (8% (3 van de 38)).

Gevorderde systemische mastocytose

Van de 47 patiënten die na minimaal één eerdere systemische therapie in PATHFINDER met AYVAKYT in een aanvangsdosering van 200 mg werden behandeld, was 64% 65 jaar of ouder en 21% 75 jaar of ouder. In het algemeen werden er bij patiënten ≥ 65 jaar en patiënten < 65 jaar geen verschillen in werkzaamheid waargenomen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met AYVAKYT in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met teruggekeerde/refractaire solide tumor met KIT- of PDGFRA-mutaties (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met AYVAKYT in alle subgroepen van pediatrische patiënten met mastocytose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na toediening van avapritinib eenmaal daags, werd *steady state* bereikt na 15 dagen.

Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST (dosis 300 mg eenmaal daags)

Na enkelvoudige en herhaalde toediening van avapritinib was de systemische blootstelling aan avapritinib bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST evenredig aan de dosering over het doseringsbereik van 30 tot 400 mg eenmaal daags. De geometrische gemiddelden (CV%) in *steady state* voor de maximale concentratie (C_{max}) van avapritinib en de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve ($AUC_{0-\tau}$) voor avapritinib bij 300 mg eenmaal daags waren respectievelijk 813 ng/ml (52%) en 15400 h•ng/ml (48%). Het geometrisch gemiddelde voor de accumulatieverhouding na herhaalde toediening was 3,1 tot 4,6.

Gevorderde systemische mastocytose (dosis 200 mg eenmaal daags)

De C_{\max} en de AUC van avapritinib in *steady state* namen bij patiënten met AdvSM evenredig met de dosering toe over het doseringsbereik 30 mg tot 400 mg eenmaal daags. De geometrische gemiddelden (CV%) in *steady state* voor de maximale concentratie (C_{\max}) van avapritinib en de AUC₀₋₂₄ voor avapritinib bij 200 mg eenmaal daags waren respectievelijk 377 ng/ml (62%) en 6600 h•ng/ml (54%). Het geometrisch gemiddelde voor de accumulatieverhouding na herhaalde toediening (30-400 mg) was 2,6 tot 5,8.

Absorptie

Na toediening van enkelvoudige orale doses avapritinib van 30 tot 400 mg, varieerde de mediane tijd tot de piekconcentratie (T_{\max}) van 2 tot 4 uur na de toediening. De absolute biobeschikbaarheid is niet vastgesteld. De voor de populatie geschatte gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van avapritinib bij patiënten met AdvSM is in vergelijking met patiënten met GIST 20% lager.

Effect van voedsel

Avapritinib C_{\max} en AUC_{inf} namen toe met respectievelijk 59% en 29% bij gezonde proefpersonen die avapritinib toegediend kregen na een vetrijke maaltijd (ongeveer 909 calorieën, 58 gram koolhydraten, 56 gram vet en 43 gram eiwit), vergeleken met de C_{\max} en AUC_{inf} na een nacht vasten.

Distributie

Avapritinib is *in vitro* voor 98,8% aan humane plasma-eiwitten gebonden en de binding is niet concentratie-afhankelijk. De bloedconcentratie-plasmaconcentratieverhouding is 0,95. Het voor de populatie geschatte gemiddelde distributievolume van avapritinib in *steady state* (V_{ss}/F) bij een mediaan vetvrij lichaamsgewicht van 56,8 kg is 1232 l.

Biotransformatie

In-vitro-studies hebben aangetoond dat de oxidatieve metabolisering van avapritinib voornamelijk loopt via CYP3A4, CYP3A5 en in geringe mate via CYP2C9. De relatieve bijdrage van CYP2C9 en CYP3A aan de *in-vitro*-metabolisering van avapritinib was respectievelijk 15,1% en 84,9%. De vorming van de hydroxyglucuronidemetabooliet (M690) wordt voornamelijk door UGT1A3 gekatalyseerd.

Na een eenmalige dosis van ongeveer 310 mg (~100 µCi) [¹⁴C]avapritinib aan gezonde proefpersonen, waren oxidatie, glucuronidering, oxidatieve deaminatie en *N*-dealkylering de belangrijkste metabole routes. Onveranderde avapritinib (49%) en de metaboolieten M690 (hydroxyglucuronidemetabooliet; 35%) en M499 (metabooliet via oxidatieve deaminatie; 14%) waren de belangrijkste circulerende radioactieve componenten. Na orale toediening van avapritinib 300 mg eenmaal daags draagt de *steady-state*-AUC van de enantiomeren waaruit M499 bestaat, d.w.z. BLU111207 en BLU111208, ongeveer 35% en 42% bij aan de AUC van avapritinib. In vergelijking met avapritinib (IC₅₀ = 4 nM) hebben de enantiomeren BLU111207 (IC₅₀ = 41,8 nM) en BLU111208 (IC₅₀ = 12,4 nM) *in vitro* een 10,5 en 3,1 maal minder sterke werking tegen KIT D816V.

In-vitro-studies hebben aangetoond dat avapritinib in klinisch relevante concentraties een directe en tijdsafhankelijke CYP3A4-remmer is (zie rubriek 4.5). *In vitro* gaf avapritinib in klinisch relevante concentraties geen remming van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6.

In vitro gaf avapritinib in klinisch relevante concentraties inductie van CYP3A (zie rubriek 4.5). *In vitro* gaf avapritinib in klinisch relevante concentraties geen inductie van CYP1A2 en CYP2B6.

Eliminatie

Na enkelvoudige toediening van AYVAKYT aan patiënten met GIST en patiënten met AdvSM, was de gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van avapritinib respectievelijk 32 tot 57 uur en 20 tot 39 uur.

De voor de populatie berekende gemiddelde schijnbare klaring (CL/F) van avapritinib bij GIST is 16 l/uur. De voor de populatie berekende CL/F van avapritinib bij AdvSM is 21,1 l/uur bij instelling op de behandeling, gevolgd door een tijdsafhankelijke daling naar 16 l/uur na 15 dagen. De interindividuele variabiliteit met betrekking tot de CL/F in *steady state* is 42%.

Na een éénmalige orale dosis van ongeveer 310 mg (~100 µCi) [¹⁴C]avapritinib bij gezonde proefpersonen, werd 70% van de radioactieve dosis teruggevonden in feces en 18% in de urine uitgescheiden. Onveranderde avapritinib was goed voor 11% en 0,23% van de toegediende radioactieve dosis uitgescheiden in respectievelijk de ontlasting en urine.

Effecten van avapritinib op transporteiwitten

In vitro is avapritinib in klinisch relevante concentraties geen substraat van P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K en BSEP.

Avapritinib is *in vitro* een remmer van P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K, en BSEP (zie rubriek 4.5). OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 en OCT2 werden *in vitro* niet geremd door klinisch relevante concentraties van avapritinib.

Stoffen met een maagzuurremmende werking

Er werd geen klinisch onderzoek uitgevoerd naar wisselwerkingen tussen geneesmiddelen. Op basis van zowel populatiefarmacokinetische analyse als niet-compartmentele farmacokinetische analyse voor patiënten met GIST en AdvSM die maagzuurremmende middelen gebruiken, is het effect van de maagzuurremmers op de biologische beschikbaarheid van avapritinib niet klinisch relevant.

Speciale patiëntengroepen

Populatiefarmacokinetische analyses geven aan dat leeftijd (18-90 jaar), lichaamsgewicht (40-156 kg), geslacht en albumineconcentratie geen effect hebben op de blootstelling aan avapritinib. Het werd vastgesteld dat het effect van gelijktijdig gebruik van protonpompremmers (PPI's) op de biologische beschikbaarheid (F) en het effect van het vetvrije lichaamsgewicht op het schijnbare centrale distributievolume (V_c/F) belangrijke covariabelen met invloed op blootstelling aan avapritinib waren. Het vetvrije lichaamsgewicht (30 kg tot 80 kg) vertoonde een matige invloed op de C_{max} bij *steady state* (+/-5%), terwijl gelijktijdig gebruik van PPI's leidde tot een afname van de AUC en de C_{max} van ~17%. Deze kleine effecten op de blootstelling zijn gezien de variabiliteit van de PK (> 40% CV) niet van klinisch belang en zijn naar verwachting niet van invloed op de werkzaamheid of veiligheid. Ras bleek geen belangrijk effect op de farmacokinetiek van avapritinib te hebben, hoewel het lage aantal zwarte (N = 26) en Aziatische (N = 25) proefpersonen een beperking vormen voor de conclusies die op basis van ras kunnen worden getrokken.

Leverfunctiestoornis

Aangezien eliminatie via de lever een belangrijke route van uitscheiding is voor avapritinib, kan leverinsufficiëntie resulteren in een toename van de concentraties van avapritinib. Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse was de blootstelling aan avapritinib vergelijkbaar tussen 72 patiënten met lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine binnen de bovengrens van normaal [ULN] en ASAT > ULN of totaal bilirubine > 1 tot 1,5 keer ULN en elke ASAT), 13 proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (totaal bilirubine > 1,5 tot 3,0 keer ULN en elke ASAT) en 402 proefpersonen met een normale leverfunctie (totaal bilirubine en ASAT binnen ULN). De farmacokinetiek van avapritinib bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (totaal bilirubine > 3,0 keer ULN en elke ASAT) is niet onderzocht.

Nierfunctiestoornis

Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse was de blootstelling aan avapritinib vergelijkbaar tussen 136 proefpersonen met lichte nierinsufficiëntie (CLcr 60-89 ml/min), 52 proefpersonen met matige nierinsufficiëntie (CLcr 30-59 ml/min) en 298 patiënten met een normale nierfunctie (CLcr \geq 90 ml/min), wat erop wijst dat geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van avapritinib bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CLcr 15-29 ml/min) of nierfalen (CLcr < 15 ml/min) is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische onderzoeken met herhaalde dosering

Avapritinib is geëvalueerd in onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening, namelijk in onderzoeken van maximaal 6 maanden bij ratten en onderzoeken van maximaal 9 maanden bij honden. Hersenbloedingen en hypospermatogenese bij honden, evenals ovariumbloedingen bij ratten, waren bij een herstelperiode van 2 maanden niet omkeerbaar.

Onderzoeken met herhaalde toediening bij honden wezen op bloeding en plexus choroideus-oedeem in de hersenen bij \geq 0,4 maal de menselijke blootstelling bij de klinische dosering van 300 mg eenmaal daags. Ratten manifesteerden convulsies, wat mogelijk secundair was aan remming van Nav 1.2, bij een systemische blootstelling \geq 8 maal hoger dan de blootstelling van patiënten bij de klinische dosering van 300 mg eenmaal daags. Dit effect werd niet waargenomen bij honden.

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Avapritinib was niet mutageen *in vitro* in de bacteriële terugmutatietest (Ames-test). Het was positief in de *in-vitro*-test op chromosomale afwijkingen met gekweekte menselijke perifere bloedlymfocyten maar negatief bij ratten wat betreft zowel de micronucleustest met beenmergweefsel als het Comet-assay met leverweefsel voor chromosomale afwijkingen, en is dus, in het algemeen niet-genotoxisch. Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met avapritinib.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Een gecombineerd onderzoek naar mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling werd uitgevoerd bij ratten met orale avapritinibdoses van 3, 10, en 30 mg/kg/dag voor mannetjes, en 3, 10, en 20 mg/kg/dag voor vrouwtjes. Mannetjesratten werden behandeld 4 weken voor het paren en gedurende het paren en vrouwtjesratten werden behandeld 2 weken voor het paren en tot dag 7 van de dracht. Er werd geen effect waargenomen op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Toediening van 30 mg/kg/dag aan ratten resulteerde in een AUC die ongeveer negen keer hoger was dan de blootstelling van mensen bij 300 mg.

Avapritinib verdeelde zich over het zaadvocht in een concentratie van 0,5 keer de concentratie die in het menselijk plasma bij 200 mg wordt gevonden. Bij vrouwtjesratten was er bij de dosering van 20 mg/kg/dag (12,6 keer de blootstelling van mensen bij 200 mg) een stijging in het verlies van bevruchte eicellen voorafgaand aan de innesteling, en bij een dosering van \geq 10 mg/kg (6,3 keer de blootstelling van mensen bij 200 mg) steeg het aantal gevallen van vroege foetale resorptie, en bij een dosering van \geq 10 mg/kg daalde het totale aantal levensvatbare embryo's. Bij vrouwtjesratten die maximaal 6 maanden avapritinib in een dosering \geq 3 mg/kg/dag toegediend kregen (ongeveer 3,0 keer de blootstelling van mensen op basis van de AUC bij de dosis van 200 mg), werd ook cysteuzede degeneratie van corpora lutea en mucificatie van het vaginaepitheel gezien.

Avapritinib vertoonde embryotoxische en teratogene effecten (afname van foetaal gewicht en levensvatbaarheid, en toename van viscerale en skeletmisvormingen) in een toxiciteitsstudie naar embryo-foetale ontwikkeling bij ratten.

In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening werd bij mannetjesratten een verminderde spermaproductie en een verminderd testikelgewicht gezien en bij honden hypospermatogenese, bij een blootstelling van respectievelijk 1 tot 5 keer en 1 keer de dosis van 200 mg voor mensen.

Fototoxiciteitsonderzoek

Een *in-vitro*-fototoxiciteitsonderzoek bij muriene 3T3-fibroblasten en een fototoxiciteitsonderzoek bij gepigmenteerde ratten toonden aan dat avapritinib een klein potentieel heeft voor fototoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Copovidon
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Tabletomhulsel

Talk
Macrogol 3350
Poly(vinylalcohol)
Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt (alleen voor de filmomhulde tabletten in de sterkten 100 mg, 200 mg en 300 mg)

Ethanol met 45% schellak (20% veresterd)
Briljantblauw FCF (E133)
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide zwart (E172)
Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

AYVAKYT 25 mg en 50 mg filmomhulde tabletten
3 jaar

AYVAKYT 100 mg, 200 mg en 300 mg filmomhulde tabletten
4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) fles met kindveilige dop (polypropyleen) met een door middel van elektromagnetische inductie aangebrachte afsluitende aluminiumfolie voering (door middel van EM-inductie bewerkte aluminiumfolie met een ruglaag van pulp) en een droogmiddel in een bus.

Elk doosje bevat één fles met 30 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AYVAKYT 25 mg filmomhulde tabletten
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg filmomhulde tabletten
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg filmomhulde tabletten
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg filmomhulde tabletten
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg filmomhulde tabletten
EU/1/20/1473/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 september 2020

Datum van laatste verlenging: 15 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de veiligheid en werkzaamheid van avapritinib bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST met de PDGFRA D842V-mutatie verder te bevestigen, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van een observationeel veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde PDGFRA D842V-mutant GIST.	December 2027

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – 25 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AYVAKYT 25 mg filmomhulde tablet
avapritinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg avapritinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1473/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AYVAKYT 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET – 25 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AYVAKYT 25 mg filmomhulde tablet
avapritinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg avapritinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1473/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – 50 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AYVAKYT 50 mg filmomhulde tabletten
avapritinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg avapritinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1473/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AYVAKYT 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET – 50 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AYVAKYT 50 mg filmomhulde tabletten
avapritinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg avapritinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1473/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING 100 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AYVAKYT 100 mg filmomhulde tabletten
avapritinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg avapritinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1473/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AYVAKYT 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET – 100 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AYVAKYT 100 mg filmomhulde tabletten
avapritinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg avapritinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1473/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING 200 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AYVAKYT 200 mg filmomhulde tabletten
avapritinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 milligram avapritinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1473/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AYVAKYT 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET – 200 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AYVAKYT 200 mg filmomhulde tabletten
avapritinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg avapritinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1473/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING 300 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AYVAKYT 300 mg filmomhulde tabletten
avapritinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 milligram avapritinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1473/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AYVAKYT 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET – 300 MG FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AYVAKYT 300 mg filmomhulde tabletten
avapritinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk filmomhulde tablet bevat 300 mg avapritinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1473/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

AYVAKYT, 25 mg, filmomhulde tabletten avapritinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is AYVAKYT?

AYVAKYT is een geneesmiddel met de werkzame stof avapritinib.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt bij volwassenen gebruikt voor de behandeling van agressieve systemische mastocytose (ASM), systemische mastocytose in combinatie met een hematologisch neoplasma (SM-AHN) of mestcelleukemie (MCL), na minimaal één systemische therapie. Dit zijn aandoeningen waarbij er zich te veel mestcellen, een type witte bloedcel, in het lichaam vormen. Er ontstaan klachten wanneer er te veel mestcellen terechtkomen in diverse organen van het lichaam, zoals de lever, het beenmerg of de milt. Deze mestcellen geven ook stoffen af zoals histamine, waardoor patiënten last kunnen krijgen van verschillende algemene klachten. Ook kunnen de aangedane organen beschadigd raken.

Een gezamenlijke naam voor ASM, SM-AHN en MCL is: gevorderde systemische mastocytose (AdvSM).

Hoe werkt AYVAKYT?

AYVAKYT remt de activiteit van een groep eiwitten in het lichaam, de zogenoemde kinases. Mestcellen bij patiënten met AdvSM hebben meestal veranderingen (mutaties) in de genen die betrokken zijn bij het maken van speciale kinases. Die kinases worden in verband gebracht met de groei en het verspreiden van deze kankercellen.

Als u vragen heeft over hoe AYVAKYT werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, raadpleeg dan uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- **als u een vasculair aneurysma** (een uitpuiling en verzwakking van de wand van een bloedvat) of een **bloeding in de hersenen** heeft gehad in het afgelopen jaar.
- **als u een laag aantal bloedplaatjes heeft.**

Wees extra voorzichtig met dit geneesmiddel:

- U kunt klachten krijgen zoals **ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid of ernstige zwakte aan één kant van uw lichaam (tekenen van een hersenbloeding)**. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts en stop tijdelijk met de behandeling. Bij patiënten met AdvSM beoordeelt de arts het aantal bloedplaatjes voordat er met de behandeling met avapritinib wordt begonnen en zal de arts het aantal bloedplaatjes al naargelang nodig controleren tijdens de behandeling met dit middel.
- De behandeling met dit geneesmiddel kan leiden tot een **hoger risico op bloeding**. Avapritinib kan bloedingen veroorzaken in het spijsverteringskanaal, dat wil zeggen in de maag, dunne en dikke darm en endeldarm. Vertel het uw arts als u problemen met bloedingen heeft of heeft gehad en als u warfarine, fenprocoumon of een ander geneesmiddel gebruikt dat het bloed verdunt om bloedstolsels te voorkomen. Voordat u begint met het gebruik van avapritinib kan uw arts beslissen om bloedonderzoek te doen. Zoek onmiddellijk medische hulp als u de volgende klachten krijgt: bloed in de ontlasting of zwarte ontlasting, maagpijn, bloed ophoesten of uitbraken.
- U kunt ook last krijgen van **geheugenverlies, veranderingen in het geheugen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)**. Avapritinib kan soms veranderen hoe u denkt en hoe u informatie onthoudt. Neem contact op met uw arts als u dit bij uzelf opmerkt, of als een familielid, zorgverlener of iemand die u kent, merkt dat u vergeetachtig of verward wordt.
- Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel, moet u het onmiddellijk aan uw arts vertellen **als uw gewicht heel snel toeneemt, uw gezicht of ledematen opzwellen, u moeite heeft met ademen of als u kortademig wordt**. Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat uw lichaam vocht vasthoudt (ernstige vochtretentie).
- Avapritinib kan leiden tot **afwijkingen in uw hartritme**. Uw arts kan tests doen voor de beoordeling van deze problemen tijdens uw behandeling met avapritinib. Vertel het uw arts als u zich duizelig voelt, flauwvalt of een abnormale hartslag heeft tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.
- U kunt last krijgen van **ernstige maag- en darmklachten (diarree, misselijkheid en overgeven)**. Zoek onmiddellijk medische hulp als u deze klachten krijgt.
- U kunt **gevoeliger worden voor de zon** tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het is belangrijk om aan zonlicht blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème te gebruiken met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF).

Tijdens uw gebruik van avapritinib zal uw arts u regelmatig vragen om bloedonderzoek te laten doen. U zult ook regelmatig worden gewogen.

Zie rubriek 4 voor verdere informatie.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

AYVAKYT is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast AYVAKYT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of

apotheker. AYVAKYT kan invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken, en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op hoe AYVAKYT werkt.

Gebruikt u een van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker voordat u AYVAKYT inneemt.

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verhogen en kunnen leiden tot een toename van bijwerkingen:

- boceprevir – gebruikt voor de behandeling van hepatitis C
- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids
- claritromycine, erytromycine, telitromycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – gebruikt voor de behandeling van ernstige schimmelinfecties
- conivaptan – gebruikt voor de behandeling van lage natriumspiegels in het bloed (hyponatriëmie)

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verminderen:

- rifampicine – gebruikt voor de behandeling van tuberculose (tbc) en sommige andere bacteriële infecties
- carbamazepine, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon, fenobarbital – gebruikt voor de behandeling van epilepsie
- sint-janskruid (*hypericum perforatum*) – een kruidenmiddel, gebruikt voor depressie
- bosentan – gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen
- efavirenz en etravirine – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids
- modafinil – gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen
- dabrafenib – gebruikt voor de behandeling van bepaalde soorten kanker
- nafcilline – gebruikt voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties
- dexamethason – gebruikt om ontstekingen te verminderen

Dit geneesmiddel kan van invloed zijn op hoe goed de volgende geneesmiddelen werken, of de bijwerkingen ervan doen toenemen:

- alfentanil – gebruikt voor het bestrijden van pijn tijdens operaties en medische procedures
- atazanavir – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids
- midazolam – gebruikt voor anesthesie, sedatie of om angst te verminderen
- simvastatine – gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte
- sirolimus, tacrolimus – gebruikt om te voorkomen dat getransplanteerde organen worden afgestoten

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U mag geen grapefruitsap drinken of grapefruit eten tijdens behandeling met AYVAKYT.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Voorkom dat u zwanger raakt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel omdat dit geneesmiddel schade kan toebrengen aan uw ongeboren baby. Uw arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's zijn van het innemen van AYVAKYT tijdens de zwangerschap.

Uw arts kan controleren of u zwanger bent voordat er met de behandeling met dit geneesmiddel bij u wordt begonnen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minimaal 1 maand na de behandeling. Praat met uw arts over effectieve anticonceptiemethoden die voor u geschikt kunnen zijn.

Borstvoeding

Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, vertel dit dan aan uw arts. Het is niet bekend of AYVAKYT in de moedermelk terechtkomt. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende minimaal 2 weken na de laatste dosis. Praat met uw arts over de beste manier om uw kind te voeden gedurende deze tijd.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

AYVAKYT kan verschijnselen veroorzaken die van invloed zijn op uw vermogen om u te concentreren en te reageren (zie rubriek 4). Daarom kan AYVAKYT van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wees extra voorzichtig bij het autorijden of het bedienen van machines als u deze bijwerkingen ervaart.

AYVAKYT bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Welke sterkte van AYVAKYT moet u gebruiken?

De aanbevolen dosering van AYVAKYT hangt af van uw ziekte – zie hieronder.

AYVAKYT wordt geleverd in tabletten van verschillende sterkte. Deze sterkten zijn 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 300 mg. Uw arts zal aangeven welke sterkte u moet gebruiken en hoeveel tabletten u moet innemen:

Behandeling van AdvSM

De aanbevolen dosering is 200 mg via de mond eenmaal daags.

Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts uw dosis aanpassen, de behandeling tijdelijk stoppen of de behandeling permanent stoppen. Breng geen verandering aan in uw dosis en stop niet met het innemen van AYVAKYT, tenzij dit van uw arts moet.

Slik de tablet(ten) AYVAKYT heel door met een glas water, op een lege maag. Eet niets gedurende minstens 2 uur vóór en minstens 1 uur na het innemen van AYVAKYT.

Als u overgeeft na het innemen van AYVAKYT, neem dan geen extra dosis. Neem uw volgende dosis in op het geplande tijdstip.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Mogelijk heeft u medische hulp nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis AYVAKYT bent vergeten, neem de dosis dan zodra u eraan denkt, tenzij uw volgende geplande dosis binnen 8 uur moet worden ingenomen. Neem uw volgende dosis dan op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen twee dosissen binnen 8 uur om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen krijgt (zie ook rubriek 2):

- ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid, ernstige zwakte aan één kant van het lichaam (tekenen van een hersenbloeding)
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- veranderde smaak
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (cognitieve effecten)
- diarree
- misselijkheid, braakneigingen en overgeven
- verandering van de haarkleur
- zwelling (bijv. voeten, enkels, gezicht, ogen, gewrichten)
- moeheid
- bloedtests die een laag aantal bloedplaatjes aangeven, vaak gepaard gaand met snel blauwe plekken of bloedingen
- bloedtests die een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en witte bloedcellen aantonen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn
- duizeligheid
- verminderd gevoel, gevoelloosheid, tintelingen, of verhoogde gevoeligheid voor pijn in de armen en benen
- hersenbloeding
- verhoogde traanproductie
- neusbloeding
- kortademigheid
- brandend maagzuur
- meer vocht in de buik
- droogheid van de ogen, lippen, mond en huid
- verstopping, winderigheid (gas)
- buikpijn
- maag-darmbloedingen
- huiduitslag
- haaruitval
- pijn
- gewichtstoename
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- blauwe plekken
- bloedtests die verhoogde belasting van de lever en een hoog gehalte aan bilirubine aantonen, een stof die door de lever wordt aangemaakt

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- vocht rondom het hart
- rode of jeukende huid
- verminderde nierfunctie, aangetoond met bloedonderzoek

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de fles beschadigd is of mogelijk al geopend is geweest.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is avapritinib. Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg avapritinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - De kern van de tablet bevat: microkristallijne cellulose, copovidon, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 "AYVAKYT bevat natrium").
 - Het omhulsel van de tablet bevat: talk, macrogol 3350, poly(vinylalcohol) en titaniumdioxide (E171).

Hoe ziet AYVAKYT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

AYVAKYT, 25 mg, filmomhulde tabletten zijn ronde, witte tabletten met een diameter van 5 mm, met de inscriptie "BLU" op de ene kant en de inscriptie "25" op de andere kant.

AYVAKYT wordt geleverd in een fles met 30 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat één fles.

Bewaar het buisje met droogmiddel in de fles.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten.

Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

AYVAKYT, 50 mg, filmomhulde tabletten avapritinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is AYVAKYT?

AYVAKYT is een geneesmiddel met de werkzame stof avapritinib.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt bij volwassenen gebruikt voor de behandeling van agressieve systemische mastocytose (ASM), systemische mastocytose in combinatie met een hematologisch neoplasma (SM-AHN) of mestcelleukemie (MCL), na minimaal één systemische therapie. Dit zijn aandoeningen waarbij er zich te veel mestcellen, een type witte bloedcel, in het lichaam vormen. Er ontstaan klachten wanneer er te veel mestcellen terechtkomen in diverse organen van het lichaam, zoals de lever, het beenmerg of de milt. Deze mestcellen geven ook stoffen af zoals histamine, waardoor patiënten last kunnen krijgen van verschillende algemene klachten. Ook kunnen de aangedane organen beschadigd raken.

Een gezamenlijke naam voor ASM, SM-AHN en MCL is gevorderde systemische mastocytose (AdvSM).

Hoe werkt AYVAKYT?

AYVAKYT remt de activiteit van een groep eiwitten in het lichaam, de zogenoemde kinases. Mestcellen bij patiënten met AdvSM hebben meestal veranderingen (mutaties) in de genen die betrokken zijn bij het maken van speciale kinases. Die kinases worden in verband gebracht met de groei en het verspreiden van deze kankercellen.

Als u vragen heeft over hoe AYVAKYT werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, raadpleeg dan uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- **als u een vasculair aneurysma** (een uitpuiling en verzwakking van de wand van een bloedvat) of een **bloeding in de hersenen** heeft gehad in het afgelopen jaar.
- **als u een laag aantal bloedplaatjes heeft.**

Wees extra voorzichtig met dit geneesmiddel:

- U kunt klachten krijgen zoals **ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid of ernstige zwakte aan één kant van uw lichaam (tekenen van een hersenbloeding)**. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts en stop tijdelijk met de behandeling. Bij patiënten met AdvSM beoordeelt de arts het aantal bloedplaatjes voordat er met de behandeling met avapritinib wordt begonnen en zal de arts het aantal bloedplaatjes al naargelang nodig controleren tijdens de behandeling met dit middel.
- De behandeling met dit geneesmiddel kan leiden tot een **hoger risico op bloeding**. Avapritinib kan bloedingen veroorzaken in het spijsverteringskanaal, dat wil zeggen in de maag, dunne en dikke darm en endeldarm. Vertel het uw arts als u problemen met bloedingen heeft of heeft gehad en als u warfarine, fenprocoumon of een ander geneesmiddel gebruikt dat het bloed verdunt om bloedstolsels te voorkomen. Voordat u begint met het gebruik van avapritinib kan uw arts beslissen om bloedonderzoek te doen. Zoek onmiddellijk medische hulp als u de volgende klachten krijgt: bloed in de ontlasting of zwarte ontlasting, maagpijn, bloed ophoesten of uitbraken.
- U kunt ook last krijgen van **geheugenverlies, veranderingen in het geheugen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)**. Avapritinib kan soms veranderen hoe u denkt en hoe u informatie onthoudt. Neem contact op met uw arts als u dit bij uzelf opmerkt, of als een familielid, zorgverlener of iemand die u kent, merkt dat u vergeetachtig of verward wordt.
- Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel, moet u het onmiddellijk aan uw arts vertellen **als uw gewicht heel snel toeneemt, uw gezicht of ledematen opzwellen, u moeite heeft met ademen of als u kortademig wordt**. Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat uw lichaam vocht vasthoudt (ernstige vochtretentie).
- Avapritinib kan leiden tot **afwijkingen in uw hartritme**. Uw arts kan tests doen voor de beoordeling van deze problemen tijdens uw behandeling met avapritinib. Vertel het uw arts als u zich duizelig voelt, flauwvalt of een abnormale hartslag heeft tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.
- U kunt last krijgen van **ernstige maag- en darmklachten (diarree, misselijkheid en overgeven)**. Zoek onmiddellijk medische hulp als u deze klachten krijgt.
- U kunt **gevoeliger worden voor de zon** tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het is belangrijk om aan zonlicht blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème te gebruiken met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF).

Tijdens uw gebruik van avapritinib zal uw arts u regelmatig vragen om bloedonderzoek te laten doen. U zult ook regelmatig worden gewogen.

Zie rubriek 4 voor verdere informatie.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

AYVAKYT is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast AYVAKYT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of

apotheker. AYVAKYT kan invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken, en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op hoe AYVAKYT werkt.

Gebruikt u een van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker voordat u AYVAKYT inneemt.

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verhogen en kunnen leiden tot een toename van bijwerkingen:

- boceprevir –gebruikt voor de behandeling van hepatitis C
- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids
- claritromycine, erytromycine, telitromycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – gebruikt voor de behandeling van ernstige schimmelinfecties
- conivaptan – gebruikt voor de behandeling van lage natriumspiegels in het bloed (hyponatriëmie)

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verminderen:

- rifampicine –gebruikt voor de behandeling van tuberculose (tbc) en sommige andere bacteriële infecties
- carbamazepine, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon, fenobarbital – gebruikt voor de behandeling van epilepsie
- sint-janskruid (*hypericum perforatum*) – een kruidenmiddel gebruikt voor depressie
- bosentan – gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen
- efavirenz en etravirine – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids
- modafinil – gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen
- dabrafenib – gebruikt voor de behandeling van bepaalde soorten kanker
- nafcilline – gebruikt voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties
- dexamethason –gebruikt om ontstekingen te verminderen

Dit geneesmiddel kan van invloed zijn op hoe goed de volgende geneesmiddelen werken of de bijwerkingen ervan doen toenemen:

- alfentanil – gebruikt voor het bestrijden van pijn tijdens operaties en medische procedures
- atazanavir – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids
- midazolam – gebruikt voor anesthesie, sedatie of om angst te verminderen
- simvastatine – gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte
- sirolimus, tacrolimus – gebruikt om te voorkomen dat getransplanteerde organen worden afgestoten

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U mag geen grapefruitsap drinken of grapefruit eten tijdens behandeling met AYVAKYT.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Voorkom dat u zwanger raakt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel omdat dit geneesmiddel schade kan toebrengen aan uw ongeboren baby. Uw arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's zijn van het innemen van AYVAKYT tijdens de zwangerschap.

Uw arts kan controleren of u zwanger bent voordat er met de behandeling met dit geneesmiddel bij u wordt begonnen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minimaal 1 maand na de behandeling. Praat met uw arts over effectieve anticonceptiemethoden die voor u geschikt kunnen zijn.

Borstvoeding

Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, vertel dit dan aan uw arts. Het is niet bekend of AYVAKYT in de moedermelk terechtkomt. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende minimaal 2 weken na de laatste dosis. Praat met uw arts over de beste manier om uw kind te voeden gedurende deze tijd.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

AYVAKYT kan verschijnselen veroorzaken die van invloed zijn op uw vermogen om u te concentreren en te reageren (zie rubriek 4). Daarom kan AYVAKYT van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wees extra voorzichtig bij het autorijden of het bedienen van machines als u deze bijwerkingen ervaart.

AYVAKYT bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Welke sterkte van AYVAKYT moet u gebruiken?

De aanbevolen dosering van AYVAKYT hangt af van uw ziekte – zie hieronder.

AYVAKYT wordt geleverd in tabletten van een verschillende sterkte. Deze sterkten zijn 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 300 mg. Uw arts zal aangeven welke sterkte u moet gebruiken en hoeveel tabletten u moet innemen:

Behandeling van AdvSM

De aanbevolen dosering is 200 mg via de mond eenmaal daags.

Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts uw dosis aanpassen, de behandeling tijdelijk stoppen of de behandeling permanent stoppen. Breng geen verandering aan in uw dosis en stop niet met het innemen van AYVAKYT, tenzij dit van uw arts moet.

Slik de tablet(ten) AYVAKYT heel door met een glas water, op een lege maag. Eet niets gedurende minstens 2 uur vóór en minstens 1 uur na het innemen van AYVAKYT.

Als u overgeeft na het innemen van AYVAKYT, neem dan geen extra dosis. Neem uw volgende dosis in op het geplande tijdstip.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Mogelijk heeft u medische hulp nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis AYVAKYT bent vergeten, neem de dosis dan zodra u eraan denkt, tenzij uw volgende geplande dosis binnen 8 uur moet worden ingenomen. Neem uw volgende dosis dan op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen twee dosissen binnen 8 uur om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen krijgt (zie ook rubriek 2):

- ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid, ernstige zwakte aan één kant van het lichaam (tekenen van een hersenbloeding)
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- veranderde smaak
- geheugenverlies, geheugenveranderingen, of verwardheid (cognitieve effecten)
- diarree
- misselijkheid, braakneigingen en overgeven
- verandering van de haarkleur
- zwelling (bijv. voeten, enkels, gezicht, ogen, gewrichten)
- moeheid
- bloedtests die een laag aantal bloedplaatjes aangeven, vaak gepaard gaand met het snel blauwe plekken of bloedingen
- bloedtests die een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en witte bloedcellen aantonen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn
- duizeligheid
- verminderd gevoel, gevoelloosheid, tintelingen, of verhoogde gevoeligheid voor pijn in de armen en benen
- hersenbloeding
- verhoogde traanproductie
- neusbloeding
- kortademigheid
- brandend maagzuur
- meer vocht in de buik
- droogheid van de ogen, lippen, mond en huid
- verstopping, winderigheid (gas)
- buikpijn
- maag-darm bloedingen
- huiduitslag
- haaruitval
- pijn
- gewichtstoename
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- blauwe plekken
- bloedtests die verhoogde belasting van de lever en een hoog gehalte aan bilirubine aantonen, een stof die door de lever wordt aangemaakt

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- vocht rondom het hart
- rode of jeukende huid
- verminderde nierfunctie, aangetoond met bloedonderzoek

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de fles beschadigd is of mogelijk al geopend is geweest.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is avapritinib. Elke filmomhulde tablet bevat 50 milligram avapritinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - De kern van de tablet bevat: microkristallijne cellulose, copovidon, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 "AYVAKYT bevat natrium").
 - Het omhulsel van de tablet bevat: talk, macrogol 3350, poly(vinylalcohol) en titaniumdioxide (E171).

Hoe ziet AYVAKYT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

AYVAKYT, 50 mg, filmomhulde tabletten zijn ronde, witte tabletten met een diameter van 6 mm, met de inscriptie "BLU" op de ene kant en de inscriptie "50" op de andere kant.

AYVAKYT wordt geleverd in een fles met 30 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat één fles.

Bewaar het buisje met droogmiddel in de fles.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten.

Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

AYVAKYT, 100 mg, filmomhulde tabletten avapritinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is AYVAKYT?

AYVAKYT is een geneesmiddel met de werkzame stof avapritinib.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

AYVAKYT wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:

- een type kanker van het spijsverteringskanaal, een zogeheten gastro-intestinale stromale tumor (GIST), wanneer dit type kanker niet kan worden behandeld met een operatie (niet-reseceerbaar is) of is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam (gemetastaseerd); en wanneer er bij dit type kanker sprake is van een specifieke verandering (een D842V-mutatie) in het gen voor van bloedplaatjes afgeleide groeifactorreceptor-alfa (*platelet-derived growth factor receptor alpha*, PDGFRA).
- agressieve systemische mastocytose (ASM), systemische mastocytose in combinatie met een hematologisch neoplasma (SM-AHN) of mestcelleukemie (MCL), na minimaal één systemische therapie. Dit zijn aandoeningen waarbij er zich te veel mestcellen, een type witte bloedcel, in het lichaam vormen. Er ontstaan klachten wanneer er te veel mestcellen terechtkomen in diverse organen van het lichaam, zoals de lever, het beenmerg of de milt. Deze mestcellen geven ook stoffen af, zoals histamine, waardoor patiënten last kunnen krijgen van verschillende algemene klachten. Ook kunnen de aangedane organen beschadigd raken. Een gezamenlijke naam voor ASM, SM-AHN en MCL is: gevorderde systemische mastocytose (AdvSM).

Hoe werkt AYVAKYT?

AYVAKYT remt de activiteit van een groep eiwitten in het lichaam, de zogenoemde kinases. Mestcellen bij patiënten met AdvSM of cellen die deel uitmaken van de kanker, hebben meestal veranderingen (mutaties) in de genen die betrokken zijn bij het maken van speciale kinases. Die kinases worden in verband gebracht met de groei en het verspreiden van deze kankercellen.

Als u vragen heeft over hoe AYVAKYT werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, raadpleeg dan uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- **als u een vasculair aneurysma** (een uitpuiling en verzwakking van de wand van een bloedvat) of een **bloeding in de hersenen** heeft gehad in het afgelopen jaar.
- **als u een laag aantal bloedplaatjes heeft.**

Wees extra voorzichtig met dit geneesmiddel:

- U kunt klachten krijgen zoals **ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid of ernstige zwakte aan één kant van uw lichaam (tekenen van een hersenbloeding)**. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts en stop tijdelijk met de behandeling. Bij patiënten met AdvSM beoordeelt de arts het aantal bloedplaatjes voordat er met de behandeling met avapritinib wordt begonnen en zal de arts het aantal bloedplaatjes al naargelang nodig controleren tijdens de behandeling met dit middel.
- De behandeling met dit geneesmiddel kan leiden tot een **hoger risico op bloeding**. Avapritinib kan bloedingen veroorzaken in het spijsverteringskanaal, dat wil zeggen in de maag, dunne en dikke darm en endeldarm. Bij patiënten met GIST kan avapritinib ook bloedingen in de lever en de tumor veroorzaken. Vertel het uw arts als u problemen met bloedingen heeft of heeft gehad en als u warfarine, fenprocoumon of een ander geneesmiddel gebruikt dat het bloed verdunt om bloedstolsels te voorkomen. Voordat u begint met het gebruik van avapritinib kan uw arts beslissen om bloedonderzoek te doen. Zoek onmiddellijk medische hulp als u de volgende klachten krijgt: bloed in de ontlasting of zwarte ontlasting, maagpijn, bloed ophoesten of uitbraken.
- U kunt ook last krijgen van **geheugenverlies, veranderingen in het geheugen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)**. Avapritinib kan soms veranderen hoe u denkt en hoe u informatie onthoudt. Neem contact op met uw arts als u dit bij uzelf opmerkt of als een familielid, zorgverlener of iemand die u kent, merkt dat u vergeetachtig of verward wordt.
- Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel, moet u het onmiddellijk aan uw arts vertellen **als uw gewicht heel snel toeneemt, uw gezicht of ledematen opzwellen, u moeite heeft met ademen of als u kortademig wordt**. Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat uw lichaam vocht vasthoudt (ernstige vochtretentie).
- Avapritinib kan leiden tot **afwijkingen in uw hartritme**. Uw arts kan testen verrichten voor de beoordeling van deze problemen tijdens uw behandeling met avapritinib. Vertel het uw arts als u zich duizelig voelt, flauwvalt of een abnormale hartslag heeft tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.
- U kunt last krijgen van **ernstige maag- en darmklachten (diarree, misselijkheid en overgeven)**. Zoek onmiddellijk medische hulp als u deze klachten krijgt.
- U kunt **gevoeliger worden voor de zon** tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het is belangrijk om aan zonlicht blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème te gebruiken met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF).

Tijdens uw gebruik van avapritinib zal uw arts u regelmatig vragen om bloedonderzoek te laten doen. U zult ook regelmatig worden gewogen.

Zie rubriek 4 voor verdere informatie.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

AYVAKYT is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast AYVAKYT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. AYVAKYT kan invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken, en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op hoe AYVAKYT werkt.

Gebruikt u een van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker voordat u AYVAKYT inneemt.

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verhogen en kunnen leiden tot een toename van bijwerkingen:

- boceprevir –gebruikt voor de behandeling van hepatitis C
- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie/aids
- claritromycine, erytromycine, telitromycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – gebruikt voor de behandeling van ernstige schimmelinfecties
- conivaptan – gebruikt voor de behandeling van lage natriumspiegels in het bloed (hyponatriëmie)

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verminderen:

- rifampicine –gebruikt voor de behandeling van tuberculose (tbc) en sommige andere bacteriële infecties
- carbamazepine, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon, fenobarbital – gebruikt voor de behandeling van epilepsie
- sint-janskruid (*hypericum perforatum*) – een kruidenmiddel gebruikt voor depressie
- bosentan – gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen
- efavirenz en etravirine – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids
- modafinil – gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen
- dabrafenib – gebruikt voor de behandeling van bepaalde soorten kanker
- nafcilline – gebruikt voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties
- dexamethason –gebruikt om ontstekingen te verminderen

Dit geneesmiddel kan van invloed zijn op hoe goed de volgende geneesmiddelen werken of de bijwerkingen ervan doen toenemen:

- alfentanil – gebruikt voor het bestrijden van pijn tijdens operaties en medische procedures
- atazanavir – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids
- midazolam – gebruikt voor anesthesie, sedatie of om angst te verminderen
- simvastatine – gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte
- sirolimus, tacrolimus – gebruikt om te voorkomen dat getransplanteerde organen worden afgestoten

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U mag geen grapefruitsap drinken of grapefruit eten tijdens behandeling met AYVAKYT.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Voorkom dat u zwanger raakt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel omdat dit geneesmiddel schade kan toebrengen aan uw ongeboren baby. Uw arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's zijn van het innemen van AYVAKYT tijdens de zwangerschap.

Uw arts kan controleren of u zwanger bent voordat er met de behandeling met dit geneesmiddel bij u wordt begonnen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minimaal 1 maand na de behandeling. Praat met uw arts over effectieve anticonceptiemethoden die voor u geschikt kunnen zijn.

Borstvoeding

Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, vertel dit dan aan uw arts. Het is niet bekend of AYVAKYT in de moedermelk terechtkomt. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende minimaal 2 weken na de laatste dosis. Praat met uw arts over de beste manier om uw kind te voeden gedurende deze tijd.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

AYVAKYT kan verschijnselen veroorzaken die van invloed zijn op uw vermogen om u te concentreren en te reageren (zie rubriek 4). Daarom kan AYVAKYT van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wees extra voorzichtig bij het autorijden of het bedienen van machines als u deze bijwerkingen ervaart.

AYVAKYT bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Welke sterkte van AYVAKYT moet u gebruiken?

De aanbevolen dosering van AYVAKYT hangt af van uw ziekte – zie hieronder.

AYVAKYT wordt geleverd in tabletten van een verschillende sterkte. Deze sterkten zijn 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 300 mg. Uw arts zal aangeven welke sterkte u moet gebruiken en hoeveel tabletten u moet innemen:

Behandeling van GIST

De aanbevolen dosering is 300 mg via de mond eenmaal daags.

Behandeling van AdvSM

De aanbevolen dosering is 200 mg via de mond eenmaal daags.

Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts uw dosis aanpassen, de behandeling tijdelijk stoppen of de behandeling permanent stoppen. Breng geen verandering aan in uw dosis en stop niet met het innemen van AYVAKYT, tenzij dit van uw arts moet.

Slik de tablet(ten) AYVAKYT heel door met een glas water, op een lege maag. Eet niets gedurende minstens 2 uur vóór en minstens 1 uur na het innemen van AYVAKYT.

Als u overgeeft na het innemen van AYVAKYT, neem dan geen extra dosis. Neem uw volgende dosis in op het geplande tijdstip.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Mogelijk heeft u medische hulp nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis AYVAKYT bent vergeten, neem de dosis dan zodra u eraan denkt, tenzij uw volgende geplande dosis binnen 8 uur moet worden ingenomen. Neem uw volgende dosis dan op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen twee dosissen binnen 8 uur om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen krijgt (zie ook rubriek 2):

- ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid, ernstige zwakte aan één kant van het lichaam (tekenen van een hersenbloeding)
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)

Andere bijwerkingen bij patiënten met GIST zijn onder meer:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verminderde eetlust
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (cognitieve effecten)
- duizeligheid
- veranderde smaak
- verhoogde traanproductie
- buikpijn
- misselijkheid, braakneigingen en overgeven
- diarree
- droogheid van de ogen, lippen, mond en huid
- brandend maagzuur
- verandering van de haarkleur
- huiduitslag
- zwelling (bijv. voeten, enkels, gezicht, ogen, gewrichten)
- moeheid
- bloedtests die een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en witte bloedcellen aantonen
- bloedtests die verhoogde belasting van de lever en een hoog gehalte aan bilirubine aantonen, een stof die door de lever wordt aangemaakt

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- rood of pijnlijk oog, wazig zien
- uitdroging (dehydratie)
- lage albumine in het bloed
- depressie
- angst
- moeite om in slaap te vallen (slapeloosheid)
- hersenbloeding
- verminderd gevoel, gevoelloosheid, tintelingen, of verhoogde gevoeligheid voor pijn in de armen en benen
- gevoel van zwakte of ongewoon slaperig
- spraakstoornis of hese stem

- bewegingsstoornis
- hoofdpijn
- onvrijwillig beven (tremor)
- bloedingen in het oog
- verhoogde gevoeligheid voor licht
- verhoogde bloeddruk
- kortademigheid
- neusverstopping
- hoesten, inclusief ophoesten van slijm
- maag-darm bloedingen
- meer vocht in de buik
- verstopping, winderigheid (gas)
- slikproblemen
- pijnlijke mond, lippen of tong, spruw
- toename van de speekselproductie
- rode of jeukende huid
- huidverkleuring
- haaruitval
- pijn
- spierspasmen
- bloed in urine
- koorts of gevoel van algemeen ongemak
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- gewichtstoename of -verlies
- bloedtests die een laag aantal bloedplaatjes aangeven, vaak gepaard gaand met snel blauwe plekken of bloedingen
- bloedtests die wijzen op gewijzigde hoeveelheden bloedmineralen
- bloedtests die een verminderde nierfunctie aantonen
- bloedtests waaruit verhoogde afbraak van spierweefsel blijkt

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- bloeding in de tumor
- vocht rondom het hart
- bloeding in de lever

Andere bijwerkingen bij patiënten met AdvSM zijn onder meer:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- veranderde smaak
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (cognitieve effecten)
- diarree
- misselijkheid, braakneigingen en overgeven
- verandering van de haarkleur
- zwelling (bijv. voeten, enkels, gezicht, ogen, gewrichten)
- moeheid
- bloedtests die een laag aantal bloedplaatjes aangeven, vaak gepaard gaand met snel blauwe plekken of bloedingen
- bloedtests die een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en witte bloedcellen aantonen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn
- duizeligheid
- verminderd gevoel, gevoelloosheid, tintelingen, of verhoogde gevoeligheid voor pijn in de armen en benen
- hersenbloeding
- verhoogde traanproductie

- neusbloeding
- kortademigheid
- brandend maagzuur
- meer vocht in de buik
- droogheid van de ogen, lippen, mond en huid
- verstopping, winderigheid (gas)
- buikpijn
- maag-darm bloedingen
- huiduitslag
- haaruitval
- pijn
- gewichtstoename
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- blauwe plekken
- bloedtests die verhoogde belasting van de lever en een hoog gehalte aan bilirubine aantonen, een stof die door de lever wordt aangemaakt

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- vocht rondom het hart
- rode of jeukende huid
- verminderde nierfunctie, aangetoond met bloedonderzoek

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de fles beschadigd is of mogelijk al geopend is geweest.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is avapritinib. Elke filmomhulde tablet bevat 100 milligram avapritinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - De kern van de tablet bevat: microkristallijne cellulose, copovidon, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 "AYVAKYT bevat natrium").
 - Het omhulsel van de tablet bevat: talk, macrogol 3350, poly(vinylalcohol) en titaniumdioxide (E171).
 - De drukinkt bevat: ethanol met 45% schellak (20% veresterd), briljantblauw FCF (E133), titaniumdioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172) en propyleenglycol.

Hoe ziet AYVAKYT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

AYVAKYT, 100 mg, filmomhulde tabletten zijn ronde, witte tabletten met een diameter van 9 mm, bedrukt met "BLU" in blauwe inkt aan één kant en "100" aan de andere kant.

AYVAKYT wordt geleverd in een fles met 30 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat één fles.

Bewaar het buisje met droogmiddel in de fles.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

E-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten.

Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

AYVAKYT, 200 mg, filmomhulde tabletten avapritinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is AYVAKYT?

AYVAKYT is een geneesmiddel met de werkzame stof avapritinib.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

AYVAKYT wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:

- een type kanker van het spijsverteringskanaal, een zogeheten gastro-intestinale stromale tumor (GIST), wanneer dit type kanker niet kan worden behandeld met een operatie (niet-reseceerbaar is) of is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam (gemetastaseerd); en wanneer er bij dit type kanker sprake is van een specifieke verandering (een D842V-mutatie) in het gen voor van bloedplaatjes afgeleide groeifactorreceptor-alfa (*platelet-derived growth factor receptor alpha*, PDGFRA).
- agressieve systemische mastocytose (ASM), systemische mastocytose in combinatie met een hematologisch neoplasma (SM-AHN) of mestcelleukemie (MCL), na minimaal één systemische therapie. Dit zijn aandoeningen waarbij er zich te veel mestcellen, een type witte bloedcel, in het lichaam vormen. Er ontstaan klachten wanneer er te veel mestcellen terechtkomen in diverse organen van het lichaam, zoals de lever, het beenmerg of de milt. Deze mestcellen geven ook stoffen af, zoals histamine, waardoor patiënten last kunnen krijgen van verschillende algemene klachten. Ook kunnen de aangedane organen beschadigd raken. Een gezamenlijke naam voor ASM, SM-AHN en MCL is gevorderde: systemische mastocytose (AdvSM).

Hoe werkt AYVAKYT?

AYVAKYT remt de activiteit van een groep eiwitten in het lichaam, de zogenoemde kinases. Mestcellen bij patiënten met AdvSM of cellen die deel uitmaken van de kanker hebben meestal

veranderingen (mutaties) in de genen die betrokken zijn bij het maken van speciale kinases. Die kinases worden in verband gebracht met de groei en het verspreiden van deze kankercellen.

Als u vragen heeft over hoe AYVAKYT werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, raadpleeg dan uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- **als u een vasculair aneurysma** (een uitpuiling en verzwakking van de wand van een bloedvat) of een **bloeding in de hersenen** heeft gehad in het afgelopen jaar.
- **als u een laag aantal bloedplaatjes heeft.**

Wees extra voorzichtig met dit geneesmiddel:

- U kunt klachten krijgen zoals **ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid of ernstige zwakte aan één kant van uw lichaam (tekenen van een hersenbloeding)**. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts en stop tijdelijk met de behandeling. Bij patiënten met AdvSM beoordeelt de arts het aantal bloedplaatjes voordat er met de behandeling met avapritinib wordt begonnen en zal de arts het aantal bloedplaatjes al naargelang nodig controleren tijdens de behandeling met dit middel.
- De behandeling met dit geneesmiddel kan leiden tot een **hoger risico op bloeding**. Avapritinib kan bloedingen veroorzaken in het spijsverteringskanaal, dat wil zeggen in de maag, dunne en dikke darm en endeldarm. Bij patiënten met GIST kan avapritinib ook bloedingen in de lever en de tumor veroorzaken. Vertel het uw arts als u problemen met bloedingen heeft of heeft gehad en als u warfarine, fenprocoumon of een ander geneesmiddel gebruikt dat het bloed verdunt om bloedstolsels te voorkomen. Voordat u begint met het gebruik van avapritinib kan uw arts beslissen om bloedonderzoek te doen. Zoek onmiddellijk medische hulp als u de volgende klachten krijgt: bloed in de ontlasting of zwarte ontlasting, maagpijn, bloed ophoesten of uitbraken.
- U kunt ook last krijgen van **geheugenverlies, veranderingen in het geheugen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)**. Avapritinib kan soms veranderen hoe u denkt en hoe u informatie onthoudt. Neem contact op met uw arts als u dit bij uzelf opmerkt, of als een familielid, zorgverlener of iemand die u kent, merkt dat u vergeetachtig of verward wordt.
- Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel, moet u het onmiddellijk aan uw arts vertellen **als uw gewicht heel snel toeneemt, uw gezicht of ledematen opzwellen, u moeite heeft met ademen of als u kortademig wordt**. Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat uw lichaam vocht vasthoudt (ernstige vochtretentie).
- Avapritinib kan leiden tot **afwijkingen in uw hartritme**. Uw arts kan tests doen voor de beoordeling van deze problemen tijdens uw behandeling met avapritinib. Vertel het uw arts als u zich duizelig voelt, flauwvalt of een abnormale hartslag heeft tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.
- U kunt last krijgen van **ernstige maag- en darmklachten (diarree, misselijkheid en overgeven)**. Zoek onmiddellijk medische hulp als u deze klachten krijgt.
- U kunt **gevoeliger worden voor de zon** tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het is belangrijk om aan zonlicht blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème te gebruiken met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF).

Tijdens uw gebruik van avapritinib zal uw arts u regelmatig vragen om bloedonderzoek te laten doen. U zult ook regelmatig worden gewogen.

Zie rubriek 4 voor verdere informatie.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

AYVAKYT is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast AYVAKYT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. AYVAKYT kan invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken, en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op hoe AYVAKYT werkt.

Gebruikt u een van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker voordat u AYVAKYT inneemt.

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verhogen en kunnen leiden tot een toename van bijwerkingen:

- boceprevir –gebruikt voor de behandeling van hepatitis C
- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie/aids
- claritromycine, erytromycine, telitromycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – gebruikt voor de behandeling van ernstige schimmelinfecties
- conivaptan – gebruikt voor de behandeling van lage natriumspiegels in het bloed (hyponatriëmie)

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verminderen:

- rifampicine –gebruikt voor de behandeling van tuberculose (tbc) en sommige andere bacteriële infecties
- carbamazepine, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon, fenobarbital – gebruikt voor de behandeling van epilepsie
- sint-janskruid (*hypericum perforatum*) – een kruidenmiddel gebruikt voor depressie
- bosentan – gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen
- efavirenz en etravirine – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids
- modafinil – gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen
- dabrafenib – gebruikt voor de behandeling van bepaalde soorten kanker
- nafcilline – gebruikt voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties
- dexamethason –gebruikt om ontstekingen te verminderen

Dit geneesmiddel kan van invloed zijn op hoe goed de volgende geneesmiddelen werken of de bijwerkingen ervan doen toenemen:

- alfentanil – gebruikt voor het bestrijden van pijn tijdens operaties en medische procedures
- atazanavir – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids
- midazolam – gebruikt voor anesthesie, sedatie of om angst te verminderen
- simvastatine – gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte
- sirolimus, tacrolimus – gebruikt om te voorkomen dat getransplanteerde organen worden afgestoten

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U mag geen grapefruitsap drinken of grapefruit eten tijdens behandeling met AYVAKYT.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Voorkom dat u zwanger raakt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel omdat dit geneesmiddel schade kan toebrengen aan uw ongeboren baby. Uw arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's zijn van het innemen van AYVAKYT tijdens de zwangerschap.

Uw arts kan controleren of u zwanger bent voordat er met de behandeling met dit geneesmiddel bij u wordt begonnen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minimaal 1 maand na de behandeling. Praat met uw arts over effectieve anticonceptiemethoden die voor u geschikt kunnen zijn.

Borstvoeding

Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, vertel dit dan aan uw arts. Het is niet bekend of AYVAKYT in de moedermelk terechtkomt. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende minimaal 2 weken na de laatste dosis. Praat met uw arts over de beste manier om uw kind te voeden gedurende deze tijd.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

AYVAKYT kan verschijnselen veroorzaken die van invloed zijn op uw vermogen om u te concentreren en te reageren (zie rubriek 4). Daarom kan AYVAKYT van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wees extra voorzichtig bij het autorijden of het bedienen van machines als u deze bijwerkingen ervaart.

AYVAKYT bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Welke sterkte van AYVAKYT moet u gebruiken?

De aanbevolen dosering van AYVAKYT hangt af van uw ziekte – zie hieronder.

AYVAKYT wordt geleverd in tabletten van een verschillende sterkte. Deze sterkten zijn 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 300 mg. Uw arts zal aangeven welke sterkte u moet gebruiken en hoeveel tabletten u moet innemen:

Behandeling van GIST

De aanbevolen dosering is 300 mg via de mond eenmaal daags.

Behandeling van AdvSM

De aanbevolen dosering is 200 mg via de mond eenmaal daags.

Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts uw dosis aanpassen, de behandeling tijdelijk stoppen of de behandeling permanent stoppen. Breng geen verandering aan in uw dosis en stop niet met het innemen van AYVAKYT, tenzij dit van uw arts moet.

Slik de tablet(ten) AYVAKYT heel door met een glas water, op een lege maag. Eet niets gedurende minstens 2 uur vóór en minstens 1 uur na het innemen van AYVAKYT.

Als u overgeeft na het innemen van AYVAKYT, neem dan geen extra dosis. Neem uw volgende dosis in op het geplande tijdstip.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Mogelijk heeft u medische hulp nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis AYVAKYT bent vergeten, neem de dosis dan zodra u eraan denkt, tenzij uw volgende geplande dosis binnen 8 uur moet worden ingenomen. Neem uw volgende dosis dan op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen twee dosissen binnen 8 uur om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen krijgt (zie ook rubriek 2):

- ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid, ernstige zwakte aan één kant van het lichaam (tekenen van een hersenbloeding)
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)

Andere bijwerkingen bij patiënten met GIST zijn onder meer:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verminderde eetlust
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (cognitieve effecten)
- duizeligheid
- veranderde smaak
- verhoogde traanproductie
- buikpijn
- misselijkheid, braakneigingen en overgeven
- diarree
- droogheid van de ogen, lippen, mond en huid
- brandend maagzuur
- verandering van de haarkleur
- huiduitslag
- zwellings (bijv. voeten, enkels, gezicht, ogen, gewrichten)
- moeheid
- bloedtests die een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en witte bloedcellen aantonen
- bloedtests die verhoogde belasting van de lever en een hoog gehalte aan bilirubine aantonen, een stof die door de lever wordt aangemaakt

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- rood of pijnlijk oog, wazig zien
- uitdroging (dehydratie)
- lage albumine in het bloed
- depressie
- angst
- moeite om in slaap te vallen (slapeloosheid)
- hersenbloeding
- verminderd gevoel, gevoelloosheid, tintelingen, of verhoogde gevoeligheid voor pijn in de armen en benen
- gevoel van zwakte of ongewoon slaperig
- spraakstoornis of hese stem

- bewegingsstoornis
- hoofdpijn
- onvrijwillig beven (tremor)
- bloedingen in het oog
- verhoogde gevoeligheid voor licht
- verhoogde bloeddruk
- kortademigheid
- neusverstopping
- hoesten, inclusief ophoesten van slijm
- maag-darm bloedingen
- meer vocht in de buik
- verstopping, winderigheid (gas)
- slikproblemen
- pijnlijke mond, lippen of tong, spruw
- toename van de speekselproductie
- rode of jeukende huid
- huidverkleuring
- haaruitval
- pijn
- spierspasmen
- bloed in urine
- koorts of gevoel van algemeen ongemak
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- gewichtstoename of -verlies
- bloedtests die een laag aantal bloedplaatjes aangeven, vaak gepaard gaand met snel blauwe plekken of bloedingen
- bloedtests die wijzen op gewijzigde hoeveelheden bloedmineralen
- bloedtests die een verminderde nierfunctie aantonen
- bloedtests waaruit verhoogde afbraak van spierweefsel blijkt

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- bloeding in de tumor
- vocht rondom het hart
- bloeding in de lever

Andere bijwerkingen bij patiënten met AdvSM zijn onder meer:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- veranderde smaak
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (cognitieve effecten)
- diarree
- misselijkheid, braakneigingen en overgeven
- verandering van de haarkleur
- zwelling (bijv. voeten, enkels, gezicht, ogen, gewrichten)
- moeheid
- bloedtests die een laag aantal bloedplaatjes aangeven, vaak gepaard gaand met snel blauwe plekken of bloedingen
- bloedtests die een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en witte bloedcellen aantonen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn
- duizeligheid
- verminderd gevoel, gevoelloosheid, tintelingen, of verhoogde gevoeligheid voor pijn in de armen en benen
- hersenbloeding
- verhoogde traanproductie

- neusbloeding
- kortademigheid
- brandend maagzuur
- meer vocht in de buik
- droogheid van de ogen, lippen, mond en huid
- verstopping, winderigheid (gas)
- buikpijn
- maag-darm bloedingen
- huiduitslag
- haaruitval
- pijn
- gewichtstoename
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- blauwe plekken
- bloedtests die verhoogde belasting van de lever en een hoog gehalte aan bilirubine aantonen, een stof die door de lever wordt aangemaakt

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- vocht rondom het hart
- rode of jeukende huid
- verminderde nierfunctie, aangetoond met bloedonderzoek

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de fles beschadigd is of mogelijk al geopend is geweest.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is avapritinib. Elke filmomhulde tablet bevat 200 milligram avapritinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - De kern van de tablet bevat: microkristallijne cellulose, copovidon, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 "AYVAKYT bevat natrium").
 - Het omhulsel van de tablet bevat: talk, macrogol 3350, poly(vinylalcohol) en titaniumdioxide (E171).
 - De drukinkt bevat: ethanol met 45% schellak (20% veresterd), briljantblauw FCF (E133), titaniumdioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172) en propyleenglycol.

Hoe ziet AYVAKYT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

AYVAKYT, 200 mg, filmomhulde tabletten zijn ovale, witte tabletten met een lengte van 16 mm en een breedte van 8 mm, bedrukt met "BLU" in blauwe inkt aan één kant en "200" aan de andere kant.

AYVAKYT wordt geleverd in een fles met 30 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat één fles.

Bewaar het buisje met het droogmiddel in de fles.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten.

Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

AYVAKYT, 300 mg, filmomhulde tabletten avapritinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is AYVAKYT?

AYVAKYT is een geneesmiddel met de werkzame stof avapritinib.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van een type kanker van het spijsverteringskanaal, een zogeheten gastro-intestinale stromale tumor (GIST), wanneer dit type kanker niet kan worden behandeld met een operatie (niet-reseceerbaar is) of is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam (gemetastaseerd); en wanneer er bij dit type kanker sprake is van een specifieke verandering (een D842V-mutatie) in het gen voor van bloedplaatjes afgeleide groeifactorreceptor-alfa (*platelet-derived growth factor receptor alpha*, PDGFRA).

Hoe werkt AYVAKYT?

AYVAKYT remt de activiteit van een groep eiwitten in het lichaam, de zogenoemde kinases. Cellen die deel uitmaken van de kanker hebben meestal veranderingen (mutaties) in de genen die betrokken zijn bij het maken van specifieke kinases die in verband worden gebracht met de groei en het verspreiden van deze kankercellen.

Als u vragen heeft over hoe AYVAKYT werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, raadpleeg dan uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- **als u een vasculair aneurysma** (uitpuiling en verzwakking van de wand van een bloedvat) of een **bloeding in de hersenen** heeft gehad in het afgelopen jaar.

Wees extra voorzichtig met dit geneesmiddel:

- U kunt klachten krijgen zoals **ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid of ernstige zwakte aan één kant van uw lichaam (tekenen van een hersenbloeding)**. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts en stop tijdelijk met de behandeling.
- De behandeling met dit geneesmiddel kan leiden tot een **hoger risico op bloeding**. Avapritinib kan bloedingen veroorzaken in het spijsverteringskanaal, dat wil zeggen in de maag, dunne en dikke darm en endeldarm. Bij patiënten met GIST kan avapritinib ook bloedingen in de lever en de tumor veroorzaken. Vertel het uw arts als u problemen met bloedingen heeft of heeft gehad en als u warfarine, fenprocoumon of een ander geneesmiddel gebruikt dat het bloed verdunt om bloedstolsels te voorkomen. Voordat u begint met het gebruik van avapritinib kan uw arts beslissen om bloedonderzoek te doen. Zoek onmiddellijk medische hulp als u de volgende klachten krijgt: bloed in de ontlasting of zwarte ontlasting, maagpijn, bloed ophoesten of uitbraken.
- U kunt ook last krijgen van **geheugenverlies, veranderingen in het geheugen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)**. Avapritinib kan soms veranderen hoe u denkt en hoe u informatie onthoudt. Neem contact op met uw arts als u dit bij uzelf opmerkt, of als een familielid, zorgverlener of iemand die u kent, merkt dat u vergeetachtig of verward wordt.
- Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel, moet u het onmiddellijk aan uw arts vertellen **als uw gewicht heel snel toeneemt, uw gezicht of ledematen opzwellen, u moeite heeft met ademen of als u kortademig wordt**. Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat uw lichaam vocht vasthoudt (ernstige vochtretentie).
- Avapritinib kan leiden tot **afwijkingen in uw hartritme**. Uw arts kan testen verrichten voor de beoordeling van deze problemen tijdens uw behandeling met avapritinib. Vertel het uw arts als u zich duizelig voelt, flauwvalt of een abnormale hartslag heeft tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.
- U kunt last krijgen van **ernstige maag- en darmklachten (diarree, misselijkheid en overgeven)**. Zoek onmiddellijk medische hulp als u deze klachten krijgt.
- U kunt **gevoeliger worden voor de zon** tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het is belangrijk om aan zonlicht blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème te gebruiken met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF).

Tijdens uw gebruik van avapritinib zal uw arts u regelmatig vragen om bloedonderzoek te laten doen. U zult ook regelmatig worden gewogen.

Zie rubriek 4 voor verdere informatie.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

AYVAKYT is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast AYVAKYT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of

apotheker. AYVAKYT kan invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken, en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op hoe AYVAKYT werkt.

Gebruikt u een van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker voordat u AYVAKYT inneemt.

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verhogen en kunnen leiden tot een toename van bijwerkingen:

- boceprevir –gebruikt voor de behandeling van hepatitis C
- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids
- claritromycine, erytromycine, telitromycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – gebruikt voor de behandeling van ernstige schimmelinfecties
- conivaptan – gebruikt voor de behandeling van lage natriumspiegels in het bloed (hyponatriëmie)

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verminderen:

- rifampicine –gebruikt voor de behandeling van tuberculose (tbc) en sommige andere bacteriële infecties
- carbamazepine, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon, fenobarbital – gebruikt voor de behandeling van epilepsie
- sint-janskruid (*hypericum perforatum*) – een kruidenmiddel gebruikt voor depressie
- bosentan – gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen
- efavirenz en etravirine – gebruikt voor de behandeling van infecties met hiv/AIDS
- modafinil – gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen
- dabrafenib – gebruikt voor de behandeling van bepaalde soorten kanker
- nafcilline – gebruikt voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties
- dexamethason –gebruikt om ontstekingen te verminderen

Dit geneesmiddel kan van invloed zijn op hoe goed de volgende geneesmiddelen werken of de bijwerkingen ervan doen toenemen:

- alfentanil – gebruikt voor het bestrijden van pijn tijdens operaties en medische procedures
- atazanavir – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids
- midazolam – gebruikt voor anesthesie, sedatie of om angst te verminderen
- simvastatine – gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte
- sirolimus, tacrolimus – gebruikt om te voorkomen dat getransplanteerde organen worden afgestoten

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U mag geen grapefruitsap drinken of grapefruit eten tijdens behandeling met AYVAKYT.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Voorkom dat u zwanger raakt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel omdat dit geneesmiddel schade kan toebrengen aan uw ongeboren baby. Uw arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's zijn van het innemen van AYVAKYT tijdens de zwangerschap.

Uw arts kan controleren of u zwanger bent voordat er met de behandeling met dit geneesmiddel bij u wordt begonnen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minimaal 1 maand na de behandeling. Praat met uw arts over effectieve anticonceptiemethoden die voor u geschikt kunnen zijn.

Borstvoeding

Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, vertel dit dan aan uw arts. Het is niet bekend of AYVAKYT in de moedermelk terechtkomt. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende minimaal 2 weken na de laatste dosis. Praat met uw arts over de beste manier om uw kind te voeden gedurende deze tijd.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

AYVAKYT kan verschijnselen veroorzaken die van invloed zijn op uw vermogen om u te concentreren en te reageren (zie rubriek 4). Daarom kan AYVAKYT van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wees extra voorzichtig bij het autorijden of het bedienen van machines als u deze bijwerkingen ervaart.

AYVAKYT bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Welke sterkte van AYVAKYT moet u gebruiken?

De aanbevolen dosering van AYVAKYT hangt af van uw ziekte – zie hieronder.

AYVAKYT wordt geleverd in tabletten van een verschillende sterkte. Deze sterkten zijn 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 300 mg. Uw arts zal aangeven welke sterkte u moet gebruiken en hoeveel tabletten u moet innemen:

Behandeling van GIST

De aanbevolen dosering is 300 mg via de mond eenmaal daags.

Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts uw dosis aanpassen, de behandeling tijdelijk stoppen of de behandeling permanent stoppen. Breng geen verandering aan in uw dosis en stop niet met het innemen van AYVAKYT, tenzij dit van uw arts moet.

Slik de tablet(ten) AYVAKYT heel door met een glas water, op een lege maag. Eet niets gedurende minstens 2 uur vóór en minstens 1 uur na het innemen van AYVAKYT.

Als u overgeeft na het innemen van AYVAKYT, neem dan geen extra dosis. Neem uw volgende dosis in op het geplande tijdstip.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Mogelijk heeft u medische hulp nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis AYVAKYT bent vergeten, neem de dosis dan zodra u eraan denkt, tenzij uw volgende geplande dosis binnen 8 uur moet worden ingenomen. Neem uw volgende dosis dan op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen twee dosissen binnen 8 uur om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen krijgt (zie ook rubriek 2):

- ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid, ernstige zwakte aan één kant van het lichaam (tekenen van een hersenbloeding)
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verminderde eetlust
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (cognitieve effecten)
- duizeligheid
- veranderde smaak
- verhoogde traanproductie
- buikpijn
- misselijkheid, braakneigingen en overgeven
- diarree
- droogheid van de ogen, lippen, mond en huid
- brandend maagzuur
- verandering van de haarkleur
- huiduitslag
- zwelling (bijv. voeten, enkels, gezicht, ogen, gewrichten)
- moeheid
- bloedtests die een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en witte bloedcellen aantonen
- bloedtests die verhoogde belasting van de lever en een hoog gehalte aan bilirubine aantonen, een stof die door de lever wordt aangemaakt

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- rood of pijnlijk oog, wazig zien
- uitdroging (dehydratie)
- lage albumine in het bloed
- depressie
- angst
- moeite om in slaap te vallen (slapeloosheid)
- hersenbloeding
- verminderd gevoel, gevoelloosheid, tintelingen, of verhoogde gevoeligheid voor pijn in de armen en benen
- gevoel van zwakte of ongewoon slaperig
- spraakstoornis of hese stem
- bewegingsstoornis
- hoofdpijn
- onvrijwillig beven (tremor)
- bloedingen in het oog
- verhoogde gevoeligheid voor licht
- verhoogde bloeddruk
- kortademigheid
- neusverstopping
- hoesten, inclusief ophoesten van slijm
- maag-darm bloedingen
- meer vocht in de buik

- verstopping, winderigheid (gas)
- slikproblemen
- pijnlijke mond, lippen of tong, spruw
- toename van de speekselproductie
- rode of jeukende huid
- huidverkleuring
- haaruitval
- pijn
- spierspasmen
- bloed in urine
- koorts of gevoel van algemeen ongemak
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- gewichtstoename of -verlies
- bloedtests die een laag aantal bloedplaatjes aangeven, vaak gepaard gaand met snel blauwe plekken of bloedingen
- bloedtests die wijzen op gewijzigde hoeveelheden bloedmineralen
- bloedtests die een verminderde nierfunctie aantonen
- bloedtests waaruit verhoogde afbraak van spierweefsel blijkt

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- bloeding in de tumor
- vocht rondom het hart
- bloeding in de lever

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de fles beschadigd is of mogelijk al geopend is geweest.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is avapritinib. Elke filmomhulde tablet bevat 300 milligram avapritinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - De kern van de tablet bevat: microkristallijne cellulose, copovidon, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 "AYVAKYT bevat natrium").
 - Het omhulsel van de tablet bevat: talk, macrogol 3350, poly(vinylalcohol) en titaniumdioxide (E171).
 - De drukinkt bevat: ethanol met 45% schellak (20% veresterd), briljantblauw FCF (E133), titaniumdioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172) en propyleenglycol.

Hoe ziet AYVAKYT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

AYVAKYT, 300 mg, filmomhulde tabletten zijn ovale, witte tabletten met een lengte van 18 mm en een breedte van 9 mm, bedrukt met "BLU" in blauwe inkt aan één kant en "300" aan de andere kant.

AYVAKYT wordt geleverd in een fles met 30 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat één fles.

Bewaar het busje met droogmiddel in de fles.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten.

Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/en>.