

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

AYVAKYT 25 mg comprimidos revestidos por película
AYVAKYT 50 mg comprimidos revestidos por película
AYVAKYT 100 mg comprimidos revestidos por película
AYVAKYT 200 mg comprimidos revestidos por película
AYVAKYT 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AYVAKYT 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de avapritinib.

AYVAKYT 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de avapritinib.

AYVAKYT 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de avapritinib.

AYVAKYT 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de avapritinib.

AYVAKYT 300 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de avapritinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

AYVAKYT 25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, redondo, branco, de 5 mm de diâmetro, com texto gravado. Um dos lados indica “BLU” e o outro lado indica “25”.

AYVAKYT 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, redondo, branco, de 6 mm de diâmetro, com texto gravado. Um dos lados indica “BLU” e o outro lado indica “50”.

AYVAKYT 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, redondo, branco, de 9 mm de diâmetro, impresso com tinta azul "BLU" de um lado e "100" no outro.

AYVAKYT 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, oval, branco, de 16 mm de comprimento e 8 mm de largura, impresso com tinta azul "BLU" de um lado e "200" no outro.

AYVAKYT 300 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, oval, branco, de 18 mm de comprimento e 9 mm de largura, impresso com tinta azul "BLU" de um lado e "300" no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tumor estromal gastrointestinal (GIST) metastático ou irressecável

AYVAKYT é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com tumores estromais gastrointestinais (GIST, *gastrointestinal stromal tumours*) irressecáveis ou metastáticos, portadores da mutação D842V do recetor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA, *platelet-derived growth factor receptor alpha*).

Mastocitose sistémica avançada (AdvSM)

AYVAKYT é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mastocitose sistémica agressiva (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*), mastocitose sistémica com um neoplasma hematológico associado (SM-AHN, *systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm*) ou leucemia de mastócitos (MCL, *mast cell leukaemia*), após pelo menos uma terapia sistémica.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente na administração de terapêutica antineoplásica.

Posologia para o tratamento de GIST

Para o tratamento de GIST, a dose inicial recomendada de avapritinib é de 300 mg por via oral uma vez por dia, de estômago vazio (ver Método de administração).

O tratamento deve continuar até à progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

A seleção do doente para tratamento de GISTs irressecáveis ou metastáticos, portador da mutação PDGFRA D842V deve ser baseada num método validado por teste.

Deve ser evitada a utilização concomitante de avapritinib com inibidores de CYP3A fortes ou moderados. Se não puder ser evitada a utilização concomitante com um inibidor do CYP3A moderado, a dose inicial de avapritinib tem de ser reduzida de 300 mg para 100 mg por via oral uma vez por dia (ver secção 4.5).

Posologia para o tratamento da AdvSM

Para o tratamento da AdvSM, a dose inicial recomendada de avapritinib é de 200 mg por via oral uma vez por dia, de estômago vazio (ver Método de administração). Esta dose de 200 mg uma vez por dia constitui também a dose máxima recomendada que não pode ser excedida pelos doentes com AdvSM. O tratamento deve continuar até à progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

O tratamento com avapritinib não é recomendado em doentes com uma contagem de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ (ver Tabela 2 e secção 4.4).

Deve ser evitada a utilização concomitante de avapritinib com inibidores de CYP3A fortes ou moderados. Se não puder ser evitada a utilização concomitante com um inibidor do CYP3A moderado, a dose inicial de avapritinib tem de ser reduzida de 200 mg para 50 mg por via oral uma vez por dia (ver secção 4.5).

Modificação da dose para reações adversas

Pode ser considerada a interrupção do tratamento com ou sem redução da dose para controlar reações adversas com base na gravidade e apresentação clínica.

A dose deve ser ajustada com base na segurança e tolerabilidade.

As reduções e modificações de dose recomendadas para reações adversas estão indicadas nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Reduções de dose recomendadas de AYVAKYT para reações adversas

| Redução de dose | GIST (dose inicial 300 mg) | AdvSM (dose inicial 200 mg) |
|------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Primeira | 200 mg uma vez por dia | 100 mg uma vez por dia |
| Segunda | 100 mg uma vez por dia | 50 mg uma vez por dia |
| Terceira | - | 25 mg uma vez por dia |

Tabela 2. Modificações de dose recomendadas de AYVAKYT para reações adversas

| Reações adversas | Gravidade* | Modificação de dose |
|--|-------------------------------|--|
| Doentes com GIST ou AdvSM | | |
| Hemorragia intracraniana (ver secção 4.4.) | Todos os graus | Descontinuar permanentemente AYVAKYT. |
| Efeitos cognitivos** (ver secção 4.4.) | Grau 1 | Continuar na mesma dose, reduzir a dose ou interromper até melhoria para situação basal ou resolução. Retomar com a mesma dose ou com uma dose reduzida. |
| | Grau 2 ou Grau 3 | Interromper a terapêutica até melhoria para a situação basal, Grau 1, ou resolução. Retomar a mesma dose ou uma dose reduzida. |
| | Grau 4 | Descontinuar permanentemente AYVAKYT. |
| Outra (ver também secção 4.4 e secção 4.8) | Grau 3 ou Grau 4 | Interromper a terapêutica até Grau 2 ou inferior. Retomar a mesma dose ou uma dose reduzida, caso se justifique. |
| Doentes com AdvSM | | |
| Trombocitopenia (ver secção 4.4) | Inferior a $50 \times 10^9/L$ | Interromper a terapêutica até a |

| | | |
|--|--|---|
| | | contagem de plaquetas ser $\geq 50 \times 10^9/L$, e retomar com uma dose reduzida (ver Tabela 1). Caso a contagem de plaquetas não seja recuperada acima de $50 \times 10^9/L$, considerar terapêutica de apoio com plaquetas. |
|--|--|---|

* A gravidade das reações adversas classificadas pelos Critérios de Terminologia Frequentes para Acontecimentos Adversos (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) do Instituto Nacional do Cancro (NCI, *National Cancer Institute*) versão 4.03 e 5.0

** As reações adversas com impacto nas atividades do quotidiano (ADL, *Activities of Daily Living*) para reações adversas de Grau 2 ou superior

Doses esquecidas

Se falhar uma dose de avapritinib, o doente deverá compensar a dose em falta a menos que a dose programada seguinte seja no prazo de 8 horas (ver Método de administração). Se a dose não foi tomada pelo menos 8 horas antes da dose seguinte, então, a dose tem de ser omitida e o doente deve retomar o tratamento com a dose programada seguinte.

Se ocorrerem vômitos após a toma de uma dose de avapritinib, o doente não pode tomar uma dose adicional, mas continuar com a dose programada seguinte.

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado nenhum ajuste de dose para doentes com 65 anos ou mais (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado nenhum ajuste de dose para doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total dentro do limite normal superior [LNS] e aspartato aminotransferase (AST) > LSN ou bilirrubina total maior que 1 a 1,5 vezes o LNS e qualquer AST) e compromisso hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 a 3,0 vezes o LNS e qualquer AST). Avapritinib não foi estudado em participantes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C) e, por isso, a sua utilização em doentes com compromisso hepático grave não pode ser recomendada (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é recomendado nenhum ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro e moderado [depuração da creatinina (CLcr) 30-89 ml/min estimada por Cockcroft-Gault]. Avapritinib não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (CLcr 15-29 ml/min) ou doença renal terminal (CLcr <15 ml/min), portanto a sua utilização em doentes com compromisso renal grave ou compromisso renal terminal não pode ser recomendada (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de AYVAKYT em crianças entre os 0 e 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

AYVAKYT é para utilização por via oral.

Os comprimidos têm de ser tomados de estômago vazio pelo menos 1 hora antes ou pelo menos 2 horas após uma refeição (ver secção 5.2).

Os doentes têm de engolir os comprimidos inteiros com um copo de água.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hemorragias

Avapritinib foi associado a um aumento da incidência de reações adversas hemorrágicas, incluindo reações adversas graves tais como hemorragia gastrointestinal e hemorragia intracraniana em doentes com GIST irressecável ou metastático e AdvSM. As reações adversas hemorrágicas gastrointestinais foram as reações adversas hemorrágicas mais frequentemente comunicadas durante o tratamento com avapritinib de doentes com GIST irressecável ou metastático, embora também tenham ocorrido hemorragias hepáticas e hemorragias do tumor (ver secção 4.8).

A vigilância de rotina relativa a reações adversas hemorrágicas tem de incluir um exame físico. As contagens sanguíneas completas, incluindo plaquetas e parâmetros de coagulação, têm de ser monitorizadas, especialmente nos doentes com doenças que predisponham para hemorragia, assim como nos doentes tratados com anticoagulantes (p. ex., varfarina e fenprocoumon) ou outros medicamentos concomitantes que aumentem o risco de hemorragia.

Hemorragias intracranianas

Ocorreram reações adversas de hemorragia intracraniana em doentes que receberam avapritinib. Antes de iniciar avapritinib, deve ser cuidadosamente considerado o risco de hemorragia intracraniana em doentes com potencial aumento do risco, incluindo aqueles com trombocitopenia, aneurisma vascular ou historial de hemorragia intracraniana ou acidente vascular cerebral no ano anterior.

Os doentes que apresentem sinais e sintomas neurológicos clinicamente relevantes (p. ex., cefaleia grave, problemas de visão, sonolência e/ou fraqueza focal) durante o tratamento com avapritinib têm de interromper o tratamento com avapritinib e informar imediatamente o seu profissional de saúde. Pode ser realizada uma imagem do cérebro por ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) ao critério do médico com base na gravidade e na apresentação clínica.

Para doentes com hemorragia intracraniana observada durante o tratamento com avapritinib, independentemente do grau de gravidade, avapritinib tem de ser permanentemente descontinuado (ver secção 4.2).

GIST irressecável ou metastático

Foram comunicadas reações adversas graves de hemorragia intracraniana em doentes com GIST irressecável ou metastático que receberam avapritinib (ver secção 4.8). O mecanismo exato é desconhecido.

Não existe experiência de estudos clínicos com utilização de avapritinib em doentes com metástases no cérebro.

Mastocitose sistémica avançada

Foram comunicadas reações adversas graves de hemorragia intracraniana em doentes com AdvSM que receberam avapritinib (ver secção 4.8). O mecanismo exato é desconhecido. A incidência de hemorragia intracraniana foi superior em doentes com contagens de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ e em doentes com uma dose inicial de ≥ 300 mg.

Tendo isto em conta, tem de ser realizada uma contagem de plaquetas antes do início da terapêutica. Avapritinib não é recomendado em doentes com contagens de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$. Após o início do tratamento, têm de ser realizadas contagens de plaquetas a cada 2 semanas durante as primeiras 8 semanas, independentemente da contagem de plaquetas inicial. Após 8 semanas de tratamento, as

contagens de plaquetas devem ser monitorizadas a cada 2 semanas (ou mais frequentemente, conforme indicado clinicamente) se os valores forem inferiores a $75 \times 10^9/L$, a cada 4 semanas se os valores se encontrarem entre 75 e $100 \times 10^9/L$, e conforme clinicamente indicado se os valores forem superiores a $100 \times 10^9/L$.

As contagens de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ devem ser geridas através da interrupção temporária de avapritinib. O apoio com terapêutica de plaquetas pode ser necessário, e a modificação de dose recomendada na Tabela 2 tem de ser seguida (ver secção 4.2). Em geral, a trombocitopenia observada nos estudos clínicos foi reversível através da redução ou interrupção de avapritinib. A dose máxima para doentes com AdvSM não pode exceder 200 mg uma vez por dia.

Efeitos cognitivos

Podem ocorrer efeitos cognitivos tais como problemas de memória, doença cognitiva, estado confusional e encefalopatia em doentes que recebem avapritinib (ver secção 4.8). O mecanismo dos efeitos cognitivos é desconhecido.

Recomenda-se que os doentes sejam clinicamente monitorizados para sinais e sintomas de eventos cognitivos, tais como esquecimento novo ou aumentado, confusão e/ou dificuldade com o funcionamento cognitivo. Os doentes têm de notificar imediatamente o seu profissional de saúde, caso sintam novos sintomas ou agravamento dos sintomas cognitivos.

Para doentes com efeitos cognitivos observados e relacionados com o tratamento com avapritinib, tem de ser seguida a modificação da dose recomendada na Tabela 2 (ver secção 4.2). Em estudos clínicos, reduções ou interrupções de dose melhoraram os efeitos cognitivos de Grau ≥ 2 comparados com nenhuma ação.

Retenção de fluidos

As ocorrências de retenção de fluidos, incluindo casos graves de edema localizado (facial, periorbital, edema periférico e/ou derrame pleural) ou edemas generalizados, foram reportadas com uma categoria de frequência de, no mínimo, frequentes, em doentes com GIST irressecável ou metastático a tomar avapritinib. Outros edemas localizados (edema laríngeo e/ou derrame pericárdico) foram notificados com pouca frequência (ver secção 4.8).

Foram observados edemas localizados (facial, periorbital, periférico, edema pulmonar, pericárdico e/ou derrame pleural) ou edemas generalizados e ascite com uma categoria de frequência de, no mínimo, frequentes, em doentes com AdvSM (ver secção 4.8). Outros edemas localizados (edema laríngeo) foram notificados com pouca frequência.

Por conseguinte, recomenda-se que os doentes sejam avaliados para estas reações adversas, incluindo avaliação regular de peso e sintomas respiratórios. Um rápido aumento de peso inesperado ou sintomas respiratórios indicando retenção de líquidos têm de ser cuidadosamente investigados e deve ser realizado apoio clínico adequado e medidas de terapêutica, tais como diuréticas. Para doentes que apresentem ascite, recomenda-se a avaliação da etiologia da ascite.

Prolongamento do intervalo QT

Foi observado prolongamento do intervalo QT em doentes com GIST irressecável ou metastático e AdvSM tratados com avapritinib em estudos clínicos. O prolongamento do intervalo QT pode causar um risco aumentado de arritmias ventriculares, incluindo torsade de pointes.

Avapritinib deve ser utilizado com precaução em doentes com historial de prolongamento do intervalo QT ou em risco de prolongamento do intervalo QT (por ex., devido a medicamentos concomitantes, doença cardíaca pré-existente e/ou distúrbios eletrolíticos). A administração concomitante com inibidores CYP3A4 fortes ou moderados deve ser evitada, devido ao risco aumentado de reações adversas, incluindo prolongamento do intervalo QT e arritmias associadas (ver secção 4.5). Caso a

utilização concomitante de inibidores CYP3A4 moderados não possa ser evitada, ver secção 4.2 para instruções relativas à modificação da dose.

Devem ser consideradas avaliações de intervalo QT por eletrocardiograma (ECG) se avapritinib é tomado concomitantemente com medicamentos que podem prolongar o intervalo QT.

Doenças gastrointestinais

Diarreia, náuseas e vômitos foram as reações adversas gastrointestinais mais frequentemente reportadas em doentes com GIST irressecável ou metastático e AdvSM (ver secção 4.8). Os doentes que apresentem diarreia, náuseas e vômitos devem ser avaliados de forma a excluir etiologias relacionadas com a doença. O apoio clínico para reações adversas gastrointestinais que exijam tratamento pode incluir medicamentos com propriedades antieméticas, antidiarreicas ou antiácidos.

O estado de hidratação dos doentes que apresentaram reações adversas gastrointestinais tem de ser cuidadosamente monitorizado e tratado de acordo com a prática clínica padrão.

Testes laboratoriais

O tratamento com avapritinib em doentes com GIST irressecável ou metastático e AdvSM é associado a anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia. Têm de ser realizadas regularmente contagens sanguíneas completas durante o tratamento com avapritinib. Ver também hemorragias intracranianas acima nesta secção e na secção 4.8.

O tratamento com avapritinib em doentes com GIST irressecável ou metastático e AdvSM está associado a elevações na bilirrubina e transaminases hepáticas (ver secção 4.8). A função hepática (transaminases e bilirrubina) deve ser monitorizada regularmente em doentes a receber avapritinib.

Inibidores e indutores do CYP3A4

Deve ser evitada a administração concomitante com inibidores de CYP3A fortes ou moderados, pois poderão aumentar a concentração plasmática de avapritinib (ver secções 4.2 e 4.5).

Deve ser evitada a administração concomitante com indutores de CYP3A fortes ou moderados, pois podem diminuir as concentrações plasmáticas de avapritinib (ver secção 4.5).

Reação de fotossensibilidade

A exposição à luz solar direta tem de ser evitada ou minimizada devido ao risco de fototoxicidade associada a avapritinib. Os doentes têm de ser instruídos para utilizarem medidas, como vestuário de proteção e protetor solar com fator de proteção solar elevado (SPF, *sun protection factor*).

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Substâncias ativas que podem ter um efeito sobre avapritinib

Inibidores de CYP3A fortes e moderados

A administração concomitante de avapritinib com um inibidor do CYP3A forte aumentou as concentrações plasmáticas de avapritinib e podem resultar no aumento de reações adversas. A administração concomitante de itraconazol (200 mg duas vezes por dia no Dia 1, seguido por 200 mg uma vez por dia durante 13 dias) com uma dose única de 200 mg de avapritinib no Dia 4 em

participantes saudáveis aumentou o C_{max} do avapritinib 1,4 vezes e AUC_{0-inf} por 4,2 vezes, relativamente a uma dose de 200 mg de avapritinib administrada isoladamente.

Deve ser evitada a utilização concomitante de avapritinib com inibidores de CYP3A fortes ou moderados (tais como antifúngicos, incluindo cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; alguns macrólidos, tais como a eritromicina, claritromicina e telitromicina; substâncias ativas para tratar infeções pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (VIH/SIDA) tais como cobicistate, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir; bem como conivaptan para hiponatremia e boceprevir para tratar a hepatite) incluindo a toranja ou o sumo de toranja. Se a utilização concomitante com um inibidor do CYP3A moderado não puder ser evitada, a dose inicial de avapritinib deve ser reduzida de 300 mg para 100 mg por via oral uma vez por dia para doentes com GIST, e de 200 mg para 50 mg por via oral uma vez por dia para doentes com AdvSM (ver secção 4.2 e 4.4).

Indutores de CYP3A fortes e moderados

A administração concomitante de avapritinib com um indutor do CYP3A forte diminuiu as concentrações plasmáticas de avapritinib e pode resultar numa diminuição da eficácia de avapritinib. A administração concomitante de rifampicina (600 mg uma vez por dia durante 18 dias) com uma dose única de 400 mg de avapritinib no Dia 9 em participantes saudáveis diminuiu a C_{max} do avapritinib em 74% e a AUC_{0-inf} em 92%, relativamente a uma dose de 400 mg de avapritinib administrada isoladamente.

Deve ser evitada a administração concomitante de avapritinib com indutores de CYP3A fortes e moderados (por exemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona, bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo, dabrafenib, nafcilina ou *Hypericum perforatum*, também conhecido como hipericão).

Efeito de avapritinib sobre outras substâncias ativas

Estudos *in vitro* demonstraram que o avapritinib é um inibidor direto de CYP3A e um inibidor de CYP3A dependente do tempo. Por conseguinte, o avapritinib pode ter potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de administração concomitante de medicamentos que são substratos de CYP3A.

Estudos *in vitro* indicaram que o avapritinib é um indutor de CYP3A. Por conseguinte, o avapritinib pode ter potencial para diminuir as concentrações plasmáticas de administração concomitante de medicamentos que são substratos de CYP3A.

Tem de existir cuidado com a administração concomitante de avapritinib com substratos CYP3A de índice terapêutico estreito, uma vez que as suas concentrações plasmáticas podem ser alteradas.

Avapritinib é um inibidor *in vitro* de P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K e BSEP. Por conseguinte, o avapritinib tem o potencial para alterar as concentrações dos substratos destes transportadores administrados concomitante.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de ser informadas de que o avapritinib pode causar danos fetais (ver secção 5.3).

O estado de gravidez de mulheres com potencial reprodutivo tem de ser verificado antes de iniciar o tratamento com AYVAKYT.

As mulheres com potencial para engravidar e os homens com parceiras com potencial para engravidar têm de usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante 1 mês após a última dose de AYVAKYT.

As doentes têm de ser aconselhadas a contactar imediatamente o seu profissional de saúde se engravidarem, ou se suspeitarem estar grávidas, enquanto estiverem a tomar AYVAKYT.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de avapritinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

AYVAKYT não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usem métodos contraceptivos.

Se AYVAKYT for utilizado durante a gravidez ou se a doente engravidar enquanto estiver a tomar AYVAKYT, a doente tem de ser aconselhada do potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o avapritinib/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A amamentação tem de ser descontinuada durante o tratamento com AYVAKYT e durante 2 semanas após a dose final.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de AYVAKYT na fertilidade humana. Não foram observados efeitos relevantes na fertilidade num estudo de fertilidade em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O AYVAKYT pode causar reações adversas, tais como efeitos cognitivos que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os doentes devem estar cientes das potenciais reações adversas que afetem a capacidade para se concentrar e reagir. Os doentes que apresentem estes efeitos adversos têm de ter especial cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A base de dados de segurança inclui um total de 585 doentes com GIST (todas as doses), dos quais 550 doentes foram tratados com avapritinib numa dose inicial de 300 mg ou 400 mg, assim como 193 doentes inscritos em estudos para AdvSM (todas as doses), dos quais 126 doentes foram tratados com avapritinib numa dose inicial de 200 mg, ver secção 5.1.

GIST irressecável ou metastático

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau durante o tratamento com avapritinib numa dose inicial de 300 mg ou 400 mg foram náuseas (45%), fadiga (40%), anemia (39%), edema periorbital (33%), edema facial (27%), hiperbilirrubinémia (28%), diarreia (26%), vómitos (24%) edema periférico (23%), lacrimação aumentada (22%), diminuição de apetite (21%) e perda de memória (20%).

Ocorreram reações adversas graves em 23% dos doentes a receber avapritinib. As reações adversas graves mais frequentes durante o tratamento com avapritinib foram anemia (6%) e efusão pleural (1%).

As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação permanente do tratamento foram fadiga, encefalopatia e hemorragia intracraniana (< 1% cada). As reações adversas que levaram a uma redução da dose incluíram anemia, fadiga, diminuição da contagem de neutrófilos, aumento da bilirrubina no sangue, perda de memória, doença cognitiva, edema periorbital, náuseas e edema facial.

Mastocitose sistémica avançada

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau durante o tratamento com avapritinib numa dose inicial de 200 mg foram edema periorbital (38%), trombocitopenia (37%), edema periférico (33%) e anemia (22%).

Ocorreram reações adversas graves em 12% dos doentes a receber avapritinib. As reações adversas graves mais frequentes durante o tratamento com avapritinib foram hematoma subdural (2%), anemia (2%) e hemorragia (2%).

Dos doentes com AdvSM tratados com 200 mg, 7,1% dos mesmos sofreram reações adversas que levaram à descontinuação permanente do tratamento. Ocorreram hematomas subdurais em dois doentes (1,6%). Distúrbio cognitivo, depressão do humor, diarreia, distúrbios de atenção, redução da hemoglobina, mudanças na cor do cabelo, diminuição da libido, náuseas, neutropenia, menopausa prematura e trombocitopenia ocorreram num doente (0,8% cada). As reações adversas que levaram a uma redução da dose incluíram trombocitopenia, neutropenia, edema periorbital, distúrbio cognitivo, edema periférico, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição da contagem de neutrófilos, anemia, astenia, fadiga, artralgia, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da bilirrubina no sangue e diminuição da contagem de leucócitos.

Tabela com a lista das reações adversas

As reações adversas que foram reportadas em estudos clínicos em $\geq 1\%$ dos doentes com GIST estão listadas abaixo (Tabela 3), exceto as reações adversas mencionadas na secção 4.4, que são incluídas independentemente da sua frequência, de acordo com a classe e frequência de sistema de órgãos MedDRA. Para os doentes com AdvSM, as reações adversas reportadas em estudos clínicos em $\geq 3\%$ dos doentes estão listadas abaixo (Tabela 4).

As frequências são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

GIST irresssecável ou metastático

Tabela 3. Reações adversas registadas em estudos clínicos em doentes com GIST irresssecável ou metastático tratados com avapritinib

| Classe de sistema de órgãos / categoria de frequência | Reações adversas | Todos os graus % | Graus ≥ 3 % |
|--|--------------------|------------------|------------------|
| Infeções e infestações | | | |
| Frequentes | Conjuntivite | 2,0 | - |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos) | | | |
| Pouco frequentes | Hemorragia tumoral | 0,2 | 0,2 |

| Classe de sistema de órgãos / categoria de frequência | Reações adversas | Todos os graus % | Graus ≥ 3 % |
|--|--|-------------------------|------------------------------------|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | | |
| Muito frequentes | Anemia | 39,6 | 20,4 |
| | Diminuição da contagem de glóbulos brancos | 14,0 | 3,1 |
| | Diminuição da contagem de neutrófilos | 15,8 | 8,9 |
| Frequentes | Trombocitopenia | 8,4 | 0,9 |
| | Diminuição da contagem de linfócitos | 4,7 | 2,2 |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | | |
| Muito frequentes | Apetite diminuído | 21,1 | 0,5 |
| Frequentes | Hipofosfatemia | 8,9 | 2,5 |
| | Hipocaliemia | 6,0 | 0,9 |
| | Hipomagnesiemia | 3,8 | 0,4 |
| | Hiponatremia | 1,3 | 0,7 |
| | Desidratação | 1,8 | 0,5 |
| | Hipoalbuminemia | 2,4 | - |
| | Hipocalcemia | 2,2 | 0,4 |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | | |
| Frequentes | Estado confusional | 4,7 | 0,5 |
| | Depressão | 4,2 | 0,4 |
| | Ansiedade | 1,8 | - |
| | Insónias | 3,8 | - |
| Doenças do sistema nervoso | | | |
| Muito frequentes | Perda de memória | 22,7 | 0,9 |
| | Perturbação cognitiva | 11,8 | 0,9 |
| | Tonturas | 10,5 | 0,2 |
| | Efeito no paladar | 12,7 | - |
| Frequentes | Hemorragia intracraniana ¹ | 1,6 | 1,1 |
| | Incapacidade mental ² | 5,6 | 0,7 |
| | Neuropatia periférica | 8,5 | 0,4 |
| | Sonolência | 1,8 | - |
| | Afasia | 1,8 | - |
| | Hipocinesia | 1,3 | 0,2 |
| | Cefaleia | 8,0 | 0,2 |
| | Perturbação do equilíbrio | 1,6 | - |
| | Perturbações na fala | 4,5 | - |
| | Tremores | 2,2 | 0,2 |
| Pouco frequentes | Encefalopatia | 0,9 | 0,5 |
| Afeções oculares | | | |
| Muito frequentes | Aumento da lacrimação | 22,2 | - |
| Frequentes | Hemorragia ocular ³ | 1,1 | - |
| | Visão turva | 2,9 | - |
| | Hemorragia conjuntival | 2,4 | - |
| | Fotofobia | 1,6 | - |
| Afeções do ouvido e do labirinto | | | |
| Frequentes | Vertigens | 2,4 | - |
| Cardiopatias | | | |
| Pouco frequentes | Derrame pericárdico | 0,9 | 0,2 |
| Vasculopatias | | | |

| Classe de sistema de órgãos / categoria de frequência | Reações adversas | Todos os graus % | Graus ≥ 3 % |
|---|---|-------------------------|------------------------------------|
| Frequentes | Hipertensão | 3,3 | 1,1 |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | | |
| Frequentes | Derrame pleural | 6,0 | 0,9 |
| | Dispneia | 6,0 | 0,7 |
| | Congestão nasal | 1,5 | - |
| | Tosse | 2,2 | - |
| Doenças gastrointestinais | | | |
| Muito frequentes | Dor abdominal | 10,9 | 1,1 |
| | Vômitos | 24,2 | 0,7 |
| | Diarreia | 26,4 | 2,7 |
| | Náuseas | 45,1 | 1,5 |
| | Secura | 10,9 | 0,2 |
| | Doença de refluxo gastroesofágico | 12,9 | 0,5 |
| Frequentes | Hemorragia gastrointestinal ⁴ | 2,2 | 1,6 |
| | Ascite | 7,5 | 1,3 |
| | Obstipação | 5,8 | - |
| | Disfagia | 2,4 | 0,4 |
| | Estomatite | 2,4 | - |
| | Flatulência | 1,6 | - |
| | Hipersecreção salivar | 1,5 | - |
| Afeções hepatobiliares | | | |
| Muito frequentes | Hiperbilirrubinemia | 27,5 | 5,8 |
| Pouco frequentes | Hemorragia hepática | 0,2 | 0,2 |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | | |
| Muito frequentes | Alterações da cor do cabelo | 15,3 | 0,2 |
| | Erupção cutânea | 12,7 | 1,6 |
| Frequentes | Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar | 1,3 | - |
| | Reação de fotossensibilidade | 1,1 | - |
| | Hipopigmentação da pele | 1,1 | - |
| | Prurido | 2,9 | - |
| | Alopecia | 9,6 | - |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | | |
| Frequentes | Mialgia | 2,0 | - |
| | Artralgia | 1,8 | - |
| | Dorsalgia | 1,1 | - |
| | Espasmos musculares | 1,6 | - |
| Doenças renais e urinárias | | | |
| Frequentes | Lesão renal aguda | 2,0 | 0,9 |
| | Aumento da creatinina no sangue | 4,4 | - |
| | Hematúria | 1,1 | - |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | | |
| Muito frequentes | Edema ⁵ | 70,2 | 4,7 |
| | Fadiga | 39,6 | 5,3 |
| Frequentes | Astenia | 7,8 | 1,6 |
| | Pirexia | 1,8 | 0,2 |
| | Mal-estar | 2,5 | 0,2 |
| | Sensação de frio | 2,9 | - |
| Exames complementares de diagnóstico | | | |
| Muito | Transaminases aumentadas | 12,4 | 0,9 |

| Classe de sistema de órgãos / categoria de frequência | Reações adversas | Todos os graus % | Graus ≥ 3 % |
|---|--|------------------|------------------|
| frequentes | | | |
| Frequentes | Intervalo QT prolongado do ECG | 2,0 | 0,2 |
| | Aumento da creatina fosfoquinase no sangue | 3,3 | 0,4 |
| | Perda de peso | 7,5 | 0,2 |
| | Aumento de peso | 4,7 | - |
| | Aumento da lactato desidrogenase no sangue | 1,3 | - |

¹ Hemorragia intracraniana (incluindo hemorragia cerebral, hemorragia intracraniana, hematoma subdural, hematoma cerebral)

² Incapacidade mental (incluindo distúrbios da atenção, incapacidade mental, alterações do estado mental, demência)

³ Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival, hemorragia escleral, hemorragia ocular, hemorragia retiniana, hemorragia vítrea)

⁴ Hemorragia (incluindo hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia rectal, melena)

⁵ Edema (incluindo edema periorbital, edema periférico, edema facial, edema palpebral, retenção de líquidos, edema generalizado, edema orbital, edema ocular, edema, edema periférico, inchaço do rosto, inchaço dos olhos, edema conjuntival, edema da laringe, edema localizado, inchaço dos lábios)-: sem reações adversas reportadas com Grau ≥ 3

Mastocitose sistêmica avançada

Tabela 4. Reações adversas registadas em estudos clínicos em doentes com mastocitose sistêmica avançada tratados com avapritinib numa dose inicial de 200 mg

| Classe de sistema de órgãos / categoria de frequência | Reações adversas | Todos os graus % | Graus ≥ 3 % |
|---|---------------------------------------|------------------|------------------|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | | |
| Muito frequentes | Trombocitopenia* | 46,8 | 23,0 |
| | Anemia* | 23,0 | 11,9 |
| | Neutropenia* | 21,4 | 19,0 |
| Frequentes | Leucopenia* | 8,7 | 2,4 |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | | |
| Frequentes | Estado confusional | 1,6 | - |
| Doenças do sistema nervoso | | | |
| Muito frequentes | Efeito no paladar* | 15,9 | 0,8 |
| | Perturbação cognitiva | 11,9 | 1,6 |
| Frequentes | Cefaleia | 7,9 | - |
| | Perda de memória* | 5,6 | - |
| | Tonturas | 5,6 | - |
| | Neuropatia periférica ¹ | 4,8 | - |
| | Hemorragia intracraniana ² | 2,4 | 0,8 |
| Afeções oculares | | | |
| Frequentes | Aumento da lacrimação | 6,3 | - |
| Cardiopatias | | | |
| Pouco frequentes | Derrame pericárdico | 0,8 | - |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | | |
| Frequentes | Epistaxe | 5,6 | - |
| | Derrame pleural | 2,4 | - |

| Classe de sistema de órgãos / categoria de frequência | Reações adversas | Todos os graus % | Graus ≥ 3 % |
|--|--|------------------|------------------|
| Doenças gastrointestinais | | | |
| Muito frequentes | Diarreia | 14,3 | 1,6 |
| | Náuseas | 12,7 | - |
| Frequentes | Vômitos* | 8,7 | 0,8 |
| | Doença de refluxo gastroesofágico* | 4,8 | - |
| | Ascite* | 4,0 | 0,8 |
| | Secura* | 4,0 | - |
| | Obstipação | 3,2 | - |
| | Dor abdominal* | 3,2 | - |
| | Hemorragia gastrointestinal ³ | 2,4 | 1,6 |
| Afeções hepatobiliares | | | |
| Frequentes | Hiperbilirrubinemia* | 7,9 | 0,8 |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | | |
| Muito frequentes | Alterações da cor do cabelo | 15,1 | - |
| Frequentes | Erupção cutânea* | 7,9 | 0,8 |
| | Alopecia | 7,1 | - |
| Pouco frequentes | Reação de fotossensibilidade | 0,8 | - |
| Doenças renais e urinárias | | | |
| Pouco frequentes | Lesão renal aguda | 0,8 | - |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | | |
| Frequentes | Artralgia | 4,8 | 0,8 |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | | |
| Muito frequentes | Edema ⁴ | 69,8 | 4,8 |
| | Fatiga* | 18,3 | 2,4 |
| Frequentes | Dor | 3,2 | - |
| Exames complementares de diagnóstico | | | |
| Frequentes | Aumento de peso | 6,3 | - |
| | Aumento da fosfatase alcalina no sangue | 4,8 | 1,6 |
| | Transaminases aumentadas* | 4,8 | - |
| | Intervalo QT prolongado do eletrocardiograma | 1,6 | 0,8 |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | | | |
| Frequentes | Contusão | 3,2 | - |

¹ Neuropatia periférica (incluindo parestesia, neuropatia periférica, hipoestesia)

² Hemorragia intracraniana (incluindo hemorragia intracraniana, hematoma subdural)

³ Hemorragia gastrointestinal (incluindo hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, melena)

⁴ Edema (incluindo edema periorbital, edema periférico, edema facial, edema palpebral, retenção de líquidos, edema generalizado, edema, inchaço periférico, inchaço do rosto, inchaço dos olhos, edema conjuntival, edema da laringe, edema localizado)

*Inclui termos agregados que representam conceitos clínicos semelhantes.-: sem reações adversas reportadas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemorragia intracraniana

GIST irresssecável ou metastático

Ocorreu hemorragia intracraniana em 10 (1,7%) dos 585 doentes com GIST (todas as doses) e em 9 (1,6%) dos 550 doentes com GIST que receberam avapritinib em dose inicial de 300 mg ou 400 mg uma vez por dia (ver secção 4.4).

Os eventos de hemorragia intracraniana (todos os graus) ocorreram num intervalo de 8 semanas a 84 semanas, após início do avapritinib, com um tempo mediano de início de 22 semanas. O tempo mediano para melhoria e resolução foi de 25 semanas para hemorragia intracraniana de Grau ≥ 2 .

Mastocitose sistémica avançada

Ocorreu hemorragia intracraniana num total (independentemente da causa) de 4 (3,2%) dos 126 doentes com AdvSM que receberam avapritinib numa dose inicial de 200 mg uma vez por dia independentemente da contagem de plaquetas antes do início da terapêutica. Em 3 destes 4 doentes, o acontecimento foi avaliado como associado ao avapritinib (2,4%). O risco de eventos de hemorragia intracraniana foi superior em doentes com contagens de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$. Ocorreram hemorragias intracranianas num total (independentemente da causalidade) de 3 (2,5%) dos 121 doentes que receberam uma dose inicial de 200 mg uma vez por dia e que tinham uma contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ antes do início da terapêutica (ver secção 4.4). Em 2 dos 3 pacientes, o evento foi avaliado como relacionado com o avapritinib (1,7 %). Dos 126 doentes tratados com a dose inicial recomendada de 200 mg uma vez por dia, 5 tinham contagens de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ antes do início da terapêutica, dos quais um doente sofreu uma hemorragia intracraniana.

Os eventos de hemorragia intracraniana (todos os graus) ocorreram num intervalo de 12,0 semanas a 15,0 semanas, após início do avapritinib, com um tempo mediano de início de 12,1 semanas.

Nos estudos clínicos com avapritinib, a incidência de hemorragias intracranianas foi superior em doentes que receberam uma dose inicial de ≥ 300 mg uma vez por dia, comparativamente a doentes que receberam a dose inicial recomendada de 200 mg uma vez por dia. Dos 50 doentes com uma dose inicial ≥ 300 mg uma vez por dia, 8 (16,0%) sofreram um acontecimento (independentemente da causalidade) de hemorragia intracraniana independentemente da contagem de plaquetas antes do início da terapêutica. Em 6 dos 8 doentes, o acontecimento foi avaliado como associado ao avapritinib (12,0 %). Destes 50 doentes, 7 tinham contagens de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ antes do início da terapêutica, dos quais 4 doentes sofreram uma hemorragia intracraniana, que foi avaliada como associada ao avapritinib em 3 dos 4 casos. Quatro dos 43 doentes com contagens de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ antes do início da terapêutica sofreram uma hemorragia intracraniana, que foi avaliada como associada ao avapritinib em 3 dos 4 casos.

Ocorreram eventos fatais de hemorragia intracraniana numa frequência inferior a 1% dos doentes com AdvSM (todas as doses).

A dose máxima para os doentes com AdvSM não pode exceder 200 mg uma vez por dia.

Efeitos cognitivos

Pode ocorrer um espectro alargado de efeitos cognitivos, geralmente reversíveis (com intervenção médica), em doentes que recebem avapritinib. Os efeitos cognitivos foram geridos através de redução e/ou interrupção da dosagem, e em 2,7% levaram à descontinuação permanente do tratamento com avapritinib.

GIST irressecável ou metastático

Ocorreram efeitos cognitivos em 194 (33%) dos 585 doentes com GIST (todas as doses) e em 182 (33%) dos 550 doentes com GIST que receberam avapritinib em doses iniciais de 300 ou 400 mg uma vez por dia (ver secção 4.4). Nos doentes que tiveram um evento (qualquer grau), o tempo mediano de início foi de 8 semanas.

A maioria dos efeitos cognitivos foram de Grau 1, com Grau ≥ 2 ocorrendo em 11% dos 550 doentes. Entre os doentes que apresentaram um efeito cognitivo de Grau ≥ 2 (afetando atividades da vida diária) o tempo mediano para melhoria foi de 15 semanas.

Ocorreu perda de memória em 20% dos doentes, < 1% destes eventos foram de Grau 3. Ocorreu perturbação cognitiva em 12% dos doentes; < 1% destes eventos foram de Grau 3. Ocorreu estado confusional em 5% dos doentes; < 1% destes eventos foram de Grau 3. Ocorreu encefalopatia em <1% dos doentes; < 1% destes eventos foram de Grau 3. Foram reportadas reações adversas graves de efeitos cognitivos para 9 dos 585 (1,5%) doentes com GIST (todas as doses), dos quais 7 em 550 (1,3%) doentes foram observados no grupo GIST a receber uma dose inicial de 300 ou 400 mg uma vez por dia.

No geral, 1,3% dos doentes necessitaram de descontinuação permanente do avapritinib devido a um efeito cognitivo.

Ocorreram efeitos cognitivos em 37% dos doentes com idade \geq 65 anos a receber uma dose inicial de 300 ou 400 mg uma vez por dia.

Mastocitose sistémica avançada

Ocorreram efeitos cognitivos em 51 (26%) dos 193 doentes com AdvSM (todas as doses) e em 23 (18%) dos 126 doentes com AdvSM que receberam avapritinib numa dose inicial de 200 mg (ver secção 4.4). Nos doentes com AdvSM tratados com uma dose inicial de 200 mg que tiveram um evento (qualquer grau), o tempo mediano de início foi de 12 semanas (intervalo: 0,1 semanas a 108,1 semanas).

A maioria dos efeitos cognitivos foram de Grau 1, com Grau \geq 2 ocorrendo em 7% dos 126 doentes tratados com uma dose inicial de 200 mg. Entre os doentes que apresentaram um efeito cognitivo de Grau \geq 2 (afetando atividades da vida diária) o tempo mediano para melhoria foi de 6 semanas.

Para os doentes com AdvSM tratados com uma dose inicial de 200 mg, ocorreu perturbação cognitiva em 12% dos doentes, ocorreu perda de memória em 6% dos doentes e ocorreu estado confusional em 2% dos doentes. Nenhum destes eventos foi de Grau 4.

Foram reportadas reações adversas graves de efeitos cognitivos para 1 dos 193 (< 1%) doentes com AdvSM (todas as doses), e nenhuma foi observada no grupo com AdvSM que recebeu uma dose inicial de 200 mg uma vez por dia.

No geral, 1,6% dos doentes com AdvSM (todas as doses) necessitaram de descontinuação permanente do avapritinib devido a uma reação adversa cognitiva, 8% necessitaram de interrupção da dose e 9% necessitaram de redução da dose.

Ocorreram efeitos cognitivos em 20% dos doentes com idade \geq 65 anos a receber uma dose inicial de 200 mg.

Idosos

GIST irressecável ou metastático

Nos estudos NAVIGATOR e VOYAGER (N=550) (ver secção 5.1), 39% dos doentes tinham 65 anos e mais de idade, e 9% tinham 75 anos e mais de idade. Em comparação com doentes mais novos (< 65), mais doentes com \geq 65 anos de idade tiveram reações adversas reportadas que levaram a reduções de dose (55% *versus* 45%) e de interrupção de dose (18% *versus* 4%). Os tipos de reações adversas notificadas foram semelhantes independentemente da idade. Os doentes mais velhos reportaram mais reações adversas de Grau 3 ou superior em comparação com doentes mais jovens (63% *versus* 50%).

Mastocitose sistémica avançada

Dos doentes tratados com 200 mg nos estudos EXPLORER e PATHFINDER (N=126), 63% dos doentes tinham 65 anos ou mais de idade e 21% tinham 75 anos ou mais de idade. Em comparação com doentes mais novos (< 65), mais doentes com \geq 65 anos de idade tiveram reações adversas reportadas que levaram a reduções de dose (62% *versus* 73%). Uma percentagem semelhante dos doentes teve reações adversas reportadas que levaram a interrupção de dose (9% *versus* 6%). Os tipos

de reações adversas notificadas foram semelhantes independentemente da idade. Os doentes mais velhos notificaram mais reações adversas de Grau 3 ou superior (63,3%) em comparação com doentes mais jovens (53,2%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Não foram comunicados casos de sobredosagem em estudos clínicos com avapritinib. A dose máxima de avapritinib estudada clinicamente é de 600 mg uma vez ao dia por via oral. Reações adversas observadas com esta dose foram consistentes com o perfil de segurança com 300 mg ou 400 mg uma vez por dia (ver secção 4.8).

Tratamento

Não existe qualquer antídoto conhecido para sobredosagem de avapritinib. Em caso de suspeita de sobredosagem, o avapritinib deve ser interrompido e instituído apoio clínico. Com base no elevado volume de distribuição de avapritinib e a extensa ligação proteica, é improvável que a diálise resulte numa remoção significativa de avapritinib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidor da proteína quinase, código ATC: L01EX18.

Mecanismo de ação

O avapritinib é um inibidor da quinase tipo 1, que demonstrou atividade bioquímica *in vitro* nos mutantes PDGFRA D842V e KIT D816V associados com resistência a imatinib, sunitinib e regorafenib com metade das concentrações inibitórias máximas (IC₅₀) de 0,24 nM e 0,27 nM, respetivamente, e maior potência em oposição a mutantes KIT exão 11, KIT exões 11/17 e KIT exão 17 clinicamente relevantes do que em relação à enzima KIT de tipo selvagem.

Em ensaios celulares, o avapritinib inibiu a autofosforilação de KIT D816V e PDGFRA D842V com um IC₅₀ de 4 nM e 30 nM, respetivamente. Em ensaios celulares, o avapritinib inibiu a proliferação de linhas celulares mutantes para KIT, incluindo uma linha celular de mastocitomas de rato e uma linha celular de leucemia de mastócitos de humano. O avapritinib demonstrou também atividade inibitória do crescimento num modelo de xenotransplante de mastocitomas em ratinhos com mutação KIT exão 17.

Efeitos farmacodinâmicos

Potencial para prolongar o intervalo QT

A capacidade de avapritinib para prolongar o intervalo QT foi avaliada em 27 doentes administrados em doses de avapritinib 300/400 mg uma vez por dia num estudo em regime aberto, de braço único em doentes com GIST. A estimativa de alteração média desde a situação basal no intervalo QTcF foi 6,55 ms (90% de confiança [IC]: 1,80 para 11,29) na média geométrica observada no estado

estacionário de C_{max} de 899 ng/ml. Sem efeito observado na frequência cardíaca ou de condução cardíaca (PR, QRS, e intervalos RR).

Eficácia e segurança clínica

Estudos clínicos em GIST irressecável ou metastático

A eficácia e segurança de avapritinib foi avaliada num estudo multicêntrico, de braço único, em regime aberto (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Os doentes com um diagnóstico confirmado de GIST e um estado de desempenho (PS, performance status) do Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) de 0 a 2 (58% e 3% dos doentes tinham estado ECOG 1 e 2, respetivamente) foram incluídos no estudo. Um total de 217 doentes receberam uma dose inicial de 300 mg ou 400 mg, uma vez por dia.

A eficácia foi avaliada com base na taxa de resposta global (TRG) de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1 modificado para doentes com GIST irressecável ou metastático (os mRECIST v1.1) e duração da resposta (DR), conforme avaliado por uma revisão central, oculta e independente (BICR, Blinded Independent Central Review).

Adicionalmente, um total de 239 doentes receberam tratamento com avapritinib, administrado com a dose inicial relevante num estudo clínico de fase 3 em regime aberto e aleatorizado, atualmente em curso (BLU-285-1303; VOYAGER), no qual a SLP é o parâmetro de avaliação primário. Noventa e seis doentes adicionais receberam tratamento com avapritinib neste estudo clínico após progressão da doença durante o tratamento de controlo com regorafenib (cruzamento). À data-limite da última recolha de dados, 9 de março de 2020, a duração mediana do tratamento foi de 8,9 meses em doentes com GIST e portadores da mutação PDGFRA D842V incluídos neste estudo, o que permite obter alguns dados comparativos preliminares relativos à segurança clínica.

Mutação D842V PDGFRA

Um total de 38 doentes com GIST irressecável ou metastático portador da mutação PDGFRA D842V foi inscrito e tratado com avapritinib em dose inicial de 300 mg ou 400 mg uma vez por dia. No estudo NAVIGATOR, 71% dos doentes com GIST irressecável ou metastático portador da mutação PDGFRA D842V tiveram reduções de dose de 200 mg ou 100 mg uma vez por dia no decorrer do tratamento. O tempo médio para redução da dose foi de 12 semanas. Os doentes GIST tinham de ter doença irressecável ou metastático e têm uma mutação PDGFRA D842V documentada determinada por um teste de diagnóstico disponível localmente. Aos 12 meses, 27 doentes estavam ainda a tomar avapritinib com 22% a receber 300 mg uma vez por dia, 37% a receber 200 mg uma vez por dia e 41% a receber 100 mg uma vez por dia.

Os dados demográficos e as características da doença tinham uma média de idade de 64 anos (intervalo: 29 aos 90 anos), 66% do sexo masculino, 66% brancos, ECOG PS de 0-2 (61% e 5% dos doentes tinham estado ECOG de 1 e 2, respetivamente), 97% tinham doença metastática, maior lesão alvo era > 5 cm para 58%, 90% tinha ressecção cirúrgica anterior, número médio de linhas anteriores de inibidores de tirosina quinase de 1 (intervalo: 0 a 5).

Os resultados de eficácia do estudo BLU-285-1101 (NAVIGATOR) para doentes com GIST portadores da mutação PDGFRA D842V estão resumidos na Tabela 5. Os dados representam uma duração média de seguimento de 26 meses em todos os doentes com mutações PDGFRA D842V que estavam vivos, a SG média não tinha sido atingida com 74% dos doentes vivos. A média de sobrevivência sem progressão foi de 24 meses. Foram observadas reduções de tumor radiográficas em 98% dos doentes.

Tabela 5. Os resultados de eficácia para a mutação PDGFRA D842V em doentes GIST (estudo NAVIGATOR)

| | |
|------------------------------|---------------|
| Parâmetro de eficácia | N = 38 |
|------------------------------|---------------|

| | |
|--|-----------------|
| mRECIST 1.1 TRG¹, (%) (IC 95%) | 95 (82.3, 99.4) |
| RC | 13 |
| RP | 82 |
| DOR (meses), média (IC) | 22.1 (14.1, NE) |

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; RC=resposta completa; DOR=duração de resposta; mRECIST 1.1=Critérios de Avaliação de Tumores Sólidos v1.1 modificados para doentes com GIST irressecável ou metastático; N=número de doentes; NE=não estimável; TRG=taxa de resposta geral; RP=resposta parcial

¹ A TRG é definida conforme os doentes vão alcançando uma RC ou RP (RC + RP)

Em doentes GIST com mutações PDGFRA D842V tratados em doses iniciais de 300 ou 400 mg uma vez por dia, a TRG baseada na revisão radiológica central por critérios mRECIST v1.1 foi de 95%.

Resultados preliminares do estudo de fase 3 em curso BLU-285-1303 (VOYAGER), num subgrupo de 13 doentes com mutações PDGFRA D842V, 7 doentes do grupo tratado com avapritinib e 6 doentes do grupo tratado com regorafenib, demonstraram que a SLP mediana não é estimável em doentes com mutações PDGFRA D842V aleatorizados para avapritinib (IC 95%: 9,7, NE) comparativamente a 4,5 meses nos doentes tratados com regorafenib (IC 95%: 1,7, NE).

Estudos clínicos em mastocitose sistémica avançada

A eficácia e segurança de avapritinib foi avaliada num estudo multicêntrico, de braço único, em regime aberto de Fase 2 BLU-285-2202 (PATHFINDER). Era necessário que os doentes elegíveis para o estudo tivessem um PS ECOG de 0 a 3. Foram excluídos os doentes com neoplasmas hematológicos associados (AHN) de risco elevado e muito elevado, tais como leucemia mieloide aguda (LMA) ou síndrome mielodisplásica (SMD) de risco elevado, assim como malignidades positivas para o cromossoma de Filadélfia. Foi permitida a utilização de medicações paliativas e de cuidados de apoio. A população avaliável relativamente a respostas, segundo os critérios modificados IWG-MRT-ECNM apreciados por um comité central, inclui doentes com um diagnóstico de AdvSM, que tinham recebido pelo menos 1 dose de avapritinib, tinham pelo menos 2 avaliações da medula óssea pós-situação basal e tinham participado no estudo durante pelo menos 24 semanas, ou que tinham uma consulta de conclusão do estudo. O resultado de eficácia primário foi a TRG segundo os critérios modificados IWG-MRT-ECNM tal como apreciados pelo comité central.

Dos 107 doentes inscritos no estudo, 67 doentes tinham pelo menos uma terapia sistémica anterior e foram tratados com uma dose inicial de 200 mg por via oral uma vez por dia.

A avaliação do resultado primário de eficácia baseou-se num total de 47 doentes com AdvSM, avaliáveis de acordo com os critérios de resposta modificados IWG-MRT-ECNM, inscritos no estudo, que receberam pelo menos uma terapia sistémica anterior e que foram tratados com uma dose inicial de 200 mg de avapritinib uma vez por dia, sendo que 78,7% dos doentes tinham recebido midostaurina anteriormente, 17,0% cladribina anteriormente, 14,9 % interferão alfa anteriormente, 10,6% hidroxycarbamida anteriormente, e 6,4% azacitidina anteriormente. Trinta e sete (79%) dos 47 doentes com AdvSM que receberam pelo menos uma terapia sistémica anterior e foram tratados com uma dose inicial de 200 mg de avapritinib tiveram uma ou mais reduções de dose durante o decurso da terapêutica, com um período mediano até à redução da dose de 6 semanas. As características da população do estudo foram: idade mediana de 69 anos (intervalo: 31 a 86 anos), 70% homens, 92% caucasianos, PS ECOG de 0-3 (66% e 34% dos doentes tinham um PS ECOG de 0-1 e 2-3, respetivamente) e 89% tinham uma mutação KIT D816V detetável. Antes do início do tratamento com avapritinib, a infiltração mediana da medula óssea por mastócitos era de 70%, o nível mediano da triptase sérica era de 325 ng/ml, e a fração do alelo mutante (MAF, *mutant allele fraction*) KIT D816V era de 26,2%.

Os resultados de eficácia para doentes com AdvSM inscritos no estudo, que receberam pelo menos uma terapêutica sistémica anterior e uma dose inicial de 200 mg de avapritinib uma vez por dia, com uma duração mediana do seguimento de 12 meses, estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados de eficácia para doentes no PATHFINDER com mastocitose sistémica avançada que foram tratados com pelo menos uma terapêutica sistémica anterior

| Parâmetro de eficácia | Global | ASM | SM-AHN | MCL |
|--|--|--|--|---|
| TRG¹ por IWG-MRT-ECNM modificados, n (%) (intervalo de confiança de 95%) | 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) |
| Resposta por categoria dos IWG-MRT-ECNM modificados, n (%) | | | | |
| RC | 1 (2) | 0 | 1 (3) | 0 |
| RCh | 4 (9) | 2 (25) | 2 (7) | 0 |
| RP | 19 (40) | 3 (38) | 13 (45) | 3 (30) |
| MC | 4 (9) | 0 | 3 (10) | 1 (10) |
| DOR² (meses), mediana (intervalo de confiança de 95%) | N = 28 NA (NE, NE) | N = 5 NA (NE, NE) | N = 19 NA (NE, NE) | N = 4 NA (NE, NE) |
| Taxa de DOR aos 12 meses, % | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| Taxa de DOR aos 24 meses, % | 85.6 | NE | 83.3 | NE |
| Período até à resposta (meses), mediano (mín., máx.) | 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) |
| Período até à RC/RCh (meses), mediano (mín., máx.) | 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 |

Abreviaturas: MC=melhoria clínica; RC=remissão completa; RCh=remissão completa com recuperação parcial das contagens sanguíneas periféricas; DOR=duração de resposta; NE=não estimável; NA=não atingida; TRG=taxa de resposta global; RP=remissão parcial

¹ A TRG, segundo os critérios modificados IWG-MRT-ECNM, é definida como os doentes que atingiram uma RC, RCh, RP ou MC (RC + RCh + RP + MC)

² Estimada a partir da análise Kaplan-Meier

De entre os doentes tratados com avapritinib numa dose inicial de 200 mg uma vez por dia após pelo menos uma terapêutica sistémica anterior, 83,1% dos doentes apresentaram uma redução dos mastócitos na medula óssea $\geq 50\%$, com 58,5% dos doentes tendo uma eliminação completa dos agregados de mastócitos na medula óssea; 88,1% dos doentes tiveram uma redução $\geq 50\%$ na triptase sérica, com 49,3% tendo uma redução da triptase sérica para < 20 ng/ml; 68,7% dos doentes tiveram uma diminuição de $\geq 50\%$ na MAF de KIT D816V no sangue e 60,0% dos doentes tiveram uma redução do volume do baço $\geq 35\%$ relativamente à situação basal.

Num estudo clínico de apoio, multicêntrico, de braço único, em regime aberto e de Fase 1 BLU-285-2101 (EXPLORER), a TRG segundo os critérios mIWG-MRT-ECNM foi de 73% (intervalo de confiança de 95%: 39,0, 94,0) para 11 doentes com AdvSM que receberam pelo menos uma terapêutica sistémica anterior e uma dose inicial de 200 mg de avapritinib uma vez por dia.

População idosa

GIST irressecável ou metastático

Quarenta e dois por cento dos doentes que receberam AYWAKYT em dose inicial de 300 mg e 400 mg uma vez por dia no NAVIGATOR tinham 65 anos ou mais de idade. Não foram observadas diferenças gerais na eficácia em comparação com doentes mais jovens. Só estão disponíveis dados limitados sobre a utilização de avapritinib em doentes com idades entre os 75 anos ou mais de idade (8% (3 em 38)).

Mastocitose sistémica avançada

Dos 47 doentes que receberam AYWAKYT numa dose inicial de 200 mg e que receberam pelo menos uma terapêutica sistémica anterior no PATHFINDER, 64% tinham 65 anos ou mais de idade, enquanto que 21% tinham 75 anos ou mais de idade. Não foram observadas diferenças gerais na eficácia entre os doentes com ≥ 65 anos de idade e os doentes com < 65 anos de idade.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com AYWAKYT em um ou mais subgrupos da população pediátrica com um tumor sólido recidivado/refratário com mutações no KIT ou PDGFRA (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com AYWAKYT em todos os subgrupos da população pediátrica com mastocitose (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração de avapritinib uma vez por dia, o estado de equilíbrio foi atingido em 15 dias.

GIST irressecável ou metastático (dose de 300 mg uma vez por dia)

Após uma dose única e dose repetida de avapritinib, a exposição sistémica de avapritinib foi proporcional à dose sobre o intervalo de dose de 30 a 400 mg uma vez por dia em doentes com GIST irressecável ou metastático. A média geométrica da concentração máxima (C_{max}) no estado estacionário (CV%) e a área sob a curva de concentração do tempo (AUC_{0-tau}) de avapritinib a 300 mg uma vez por dia foram de 813 ng/ml (52%) e 15400 h•ng/ml (48%), respetivamente. A taxa de acumulação da média geométrica após repetição de dosagem foi 3,1 para 4,6.

Mastocitose sistémica avançada (dose de 200 mg uma vez por dia)

A C_{max} e AUC de avapritinib aumentaram proporcionalmente ao longo do intervalo de doses, de 30 mg a 400 mg uma vez por dia em doentes com AdvSM. A média geométrica da concentração máxima (C_{max}) no estado estacionário (CV%) e da AUC_{0-24} de avapritinib a 200 mg uma vez por dia foram de 377 ng/ml (62%) e 6600 h•ng/ml (54%), respetivamente. A taxa de acumulação da média geométrica após repetição de dosagem foi 2,6 para 5,8.

Absorção

Após a administração de doses orais únicas de avapritinib de 30 a 400 mg, a média do tempo até ao pico de concentração (T_{max}) variou entre 2 a 4 horas pós-dose. A biodisponibilidade absoluta não foi determinada. A biodisponibilidade oral média de avapritinib estimada para a população, em doentes com AdvSM, foi 20% inferior relativamente à dos doentes com GIST.

Efeito dos alimentos

C_{max} de avapritinib e AUC_{inf} foram aumentadas por 59% e 29%, respetivamente, em participantes saudáveis administrados com avapritinib após uma refeição de elevado teor de gordura (aproximadamente 909 calorias, 58 gramas de hidratos de carbono, 56 gramas de gordura e 43 gramas de proteínas) em comparação com o C_{max} e AUC_{inf} após jejum durante a noite.

Distribuição

O avapritinib está 98,8% ligado a proteínas de plasma humano *in vitro* e a ligação não está dependente da sua concentração. A razão média sangue/plasma foi de 0,95. O volume de distribuição médio de avapritinib na situação basal estimado para a população (V_{ss}/F) foi de 1232 L, com um peso corporal magro (LBW, *lean body weight*) mediano de 56,8 kg.

Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que o metabolismo oxidativo de avapritinib é predominantemente mediado pelo CYP3A4, CYP3A5 e, em menor grau, CYP2C9. As contribuições relativas do CYP2C9 e CYP3A para o metabolismo *in vitro* de avapritinib foram 15,1% e 84,9%, respetivamente. A formação do glucurónido M690 é catalisada maioritariamente pela UGT1A3.

Após uma dose única de aproximadamente 310 mg (~100 μ Ci) [14 C] de avapritinib para participantes saudáveis, oxidação, glucuronidação, desaminação oxidativa e *N*-desalquilação foram as principais vias metabólicas. Avapritinib inalterado (49%) e metabolitos, M690 (hidróxido glucuronido; 35%) e M499 (desaminação oxidativa; 14%) foram os principais componentes radioativos circulantes. Após a administração oral de avapritinib 300 mg uma vez por dia em doentes, o estado estável AUC dos enantiómeros constitutivos de M499, BLU111207 e BLU111208 são de aproximadamente 35% e 42% da AUC de avapritinib. Comparado com avapritinib ($IC_{50} = 4$ nM), os enantiómeros BLU111207 ($IC_{50} = 41,8$ nM) e BLU111208 ($IC_{50} = 12,4$ nM) são 10,5- e 3,1 vezes menos potentes em oposição a KIT D816V *in vitro*.

Estudos *in vitro* de avapritinib demonstraram que é um inibidor direto de CYP3A e um inibidor de CYP3A4 dependente do tempo, em concentrações clinicamente relevantes (ver secção 4.5). *In vitro*, o avapritinib não inibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes.

In vitro, em concentrações clinicamente relevantes, o avapritinib induziu CYP3A (ver secção 4.5). *In vitro*, o avapritinib não induziu CYP1A2 ou CYP2B6 em concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

Após doses únicas de AYVAKYT em doentes com GIST e em doentes com AdvSM, a semivida de eliminação plasmática de avapritinib foi de 32 a 57 horas e de 20 a 39 horas, respetivamente.

A depuração aparente média estimada para a população (CL/F) de avapritinib foi de 16 L/h em GIST. A CL/F de avapritinib em AdvSM foi de 21,1 L/h no início do tratamento, seguindo-se uma redução dependente do tempo até 16 L/h após 15 dias. A variabilidade da CL/F entre indivíduos foi de 42% no estado estacionário.

Após uma dose oral única de aproximadamente 310 mg (~100 μ Ci) [14 C] avapritinib em participantes saudáveis, 70% da dose radioativa foi encontrada nas fezes e 18% excretada na urina. O avapritinib inalterado foi responsável por 11% e 0,23% da dose radioativa administrada excretada nas fezes e urina, respetivamente.

Efeitos de avapritinib em proteínas de transporte

In vitro, o avapritinib não é um substrato de P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K e BSEP em concentrações clinicamente relevantes.

O avapritinib é um inibidor de P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K e BSEP *in vitro* (ver secção 4.5). *In vitro*, o avapritinib não inibe OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ou OCT2 em concentrações clinicamente relevantes.

Substâncias ativas redutoras de acidez gástrica

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. Com base em ambas as populações e análises de farmacocinética não comportamentais para doentes com GIST e AdvSM a tomar agentes redutores de ácido gástrico, o efeito dos agentes redutores de ácido gástrico na biodisponibilidade de avapritinib não é clinicamente relevante.

Populações especiais

Análises de farmacocinética da população indicam que a idade (18-90 anos), peso corporal (40-156 kg), sexo e concentração de albumina não têm efeito na exposição de avapritinib. A utilização concomitante de inibidores da bomba de prótons (IBP) na biodisponibilidade (F) e peso corporal magro no volume central da distribuição aparente (V_c/F) foram identificados como sendo covariáveis significativas com impacto na exposição de avapritinib. O peso corporal magro (30 kg a 80 kg) teve um impacto modesto na C_{max} a concentrações estáveis (+/- 5%), enquanto que a utilização concomitante de IBPs levou a uma redução de ~17% na AUC e na C_{max} . Estes efeitos ligeiros como resultado da exposição não são clinicamente significativos, dada a variabilidade da FC (>40% CV), e não é expectável que venham a ter impacto na eficácia ou na segurança. Não foi detetado qualquer efeito da raça na farmacocinética do avapritinib, embora o baixo número de indivíduos de raça Negra (N=26) e Asiática (N=25) limitem as conclusões que possam ser tiradas com origem na raça.

Compromisso hepático

Como a eliminação hepática é uma via principal de excreção para o avapritinib, o compromisso hepático pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de avapritinib. Com base numa análise farmacocinética da população, as exposições de avapritinib foram semelhantes entre 72 participantes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total no prazo de limite normal superior [LNS] e AST > LNS ou bilirrubina total > 1 para 1,5 vezes LNS e qualquer AST), 13 participantes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 a 3,0 vezes LNS e qualquer AST) e 402 participantes com função hepática normal (bilirrubina total e AST dentro do LNS). A farmacocinética de avapritinib em doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina total > 3,0 vezes LNS e qualquer AST) não foi estudada.

Compromisso renal

Com base numa análise farmacocinética da população, as exposições a avapritinib foram semelhantes entre 136 participantes com compromisso renal ligeiro (CLcr 60-89 ml/min), 52 participantes com compromisso renal moderado (CLcr 30-59 ml/min) e 298 participantes com função renal normal (CLcr \geq 90 ml/min), sugerindo que não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. A farmacocinética de avapritinib em doentes com compromisso renal grave (CLcr 15-29 ml/min) ou doença renal terminal (CLcr < 15 ml/min) não foi estudada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade com dose repetida

O avapritinib foi avaliado em estudos de toxicidade com dose repetida de até 6 meses em ratos e até 9 meses em cães. As hemorragias cerebrais e hipoespermatoogénese em cães, bem como hemorragias dos ovários em ratos, não foram reversíveis, com um período de recuperação de até 2 meses.

Estudos com dose repetida em cães indicaram hemorragia e edema do plexo coroide no cérebro em \geq 0,4 vezes a exposição humana na dose clínica de 300 mg uma vez por dia. Os ratos manifestaram convulsões, que foram potencialmente secundárias à inibição de Nav 1.2 com exposições sistémicas \geq

8 vezes mais elevadas do que a exposição em doentes na dose clínica de 300 mg uma vez por dia. Este efeito não foi observado em cães.

Genotoxicidade/carcinogenicidade

O avapritinib não foi mutagénico *in vitro* no ensaio bacteriano de mutação reversa (teste de Ames). Deu resultado positivo no teste de aberração cromossómica em linfócitos do sangue periférico humano em cultura *in vitro*, mas negativo em ratos tanto para o teste de micronúcleos da medula óssea como para os ensaios de cometa para danos hepáticos, e, portanto, é globalmente não genotóxico. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com avapritinib.

Toxicidade na reprodução e desenvolvimento

Foi realizado um estudo combinado de fertilidade masculina e feminina e desenvolvimento embrionário precoce em ratos com avapritinib oral, doses de 3, 10, e 30 mg/kg/dia para machos, e 3, 10, e 20 mg/kg/dia para fêmeas. Os ratos machos foram doseados 4 semanas antes do acasalamento e durante o acasalamento e os ratos fêmeas foram doseados 2 semanas antes do acasalamento até ao dia 7 de gestação. Não foi notado efeito na fertilidade masculina ou feminina. A administração de 30 mg/kg/dia em ratos resultou numa AUC aproximadamente equivalente a 9 vezes superior à exposição humana com 300 mg.

O avapritinib foi encontrado nos fluidos seminais numa concentração de até 0,5 vezes a concentração no plasma humano com a dose de 200 mg. Nos ratos fêmeas, ocorreu um aumento da perda pré-implantação com a dose de 20 mg/kg/dia (12,6 vezes superior à a exposição humana com 200 mg) e da reabsorção precoce em doses ≥ 10 mg/kg (6,3 vezes superior à a exposição humana com 200 mg), com uma diminuição global dos embriões viáveis com doses ≥ 10 mg/kg. A degeneração quística dos corpos lúteos e mucificação vaginal foram também observadas em ratos fêmeas aos quais foi administrado avapritinib durante até 6 meses com doses superiores a ou iguais a 3 mg/kg/dia (aproximadamente 3,0 vezes superior à exposição humana com base na AUC da dose de 200 mg).

O avapritinib mostrou efeitos embriotóxicos e teratogénicos (diminui o peso e a viabilidade fetal, e aumenta as malformações viscerais e esqueléticas) num estudo de toxicidade no desenvolvimento embrio-fetal em ratos.

Em estudos de toxicologia de dose repetida, foi observada uma redução na produção de esperma e no peso testicular dos ratos e hipospermatogénese nos cães a quem foi administrado avapritinib a uma exposição de 1 a 5 vezes, e de 1 vez, a dose humana de 200 mg, respetivamente.

Estudos de fototoxicidade

Um estudo de fototoxicidade *in vitro* em fibroblastos de ratos 3T3, bem como um estudo de fototoxicidade em ratos pigmentados demonstrou que avapritinib tem um ligeiro potencial de fototoxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Copovidona

Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Talco

Macrogol 3350

Poli(álcool vinílico)

Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão (apenas para os comprimidos revestidos por película de 100 mg, 200 mg e 300 mg)

Esmalte de goma-laca 45% (20% esterificado) em etanol

Azul brilhante FCF (E133)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro negro (E172)

Propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

AYVAKYT 25 mg e 50 mg comprimidos revestidos por película
2 anos.

AYVAKYT 100 mg, 200 mg e 300 mg comprimidos revestidos por película
30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE, *high-density polyethylene*) selado por indução (selo de indução térmica com revestimento de polpa), com um fecho resistente à abertura por crianças (polipropileno) e com dessecante.

Cada embalagem contém um frasco com 30 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amesterdão

Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

AYVAKYT 25 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/20/1473/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de setembro de 2020

Data da última renovação: 23 de julho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| Descrição | Data limite |
|--|--------------------|
| Para confirmar melhor a segurança e eficácia de avapritinib no tratamento de | Dezembro de |

| Descrição | Data limite |
|--|--------------------|
| doentes adultos com GIST irressecável ou metastático portadores da mutação PDGFRA D842V, o titular da AIM deve enviar os resultados do estudo BLU-285-1101, um estudo de Fase 1 a decorrer num único braço, em regime aberto de coorte múltipla em doentes com GIST e outros tumores sólidos recidivantes e refratários. | 2021 |
| Para confirmar melhor a segurança e eficácia de avapritinib no tratamento de doentes adultos com GIST irressecável ou metastático portadores da mutação PDGFRA D842V, o titular da AIM deve enviar os resultados do estudo observacional de segurança e eficácia em doentes com GIST irressecável ou metastático com mutação PDGFRA D842V. | Dezembro de 2027 |

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR 25 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

AYVAKYT 25 mg comprimidos revestidos por película
avapritinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de avapritinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1473/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

AYVAKYT 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO – 25 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

AYVAKYT 25 mg comprimidos revestidos por película
avapritinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de avapritinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/ 1/20/1473/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR 50 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

AYVAKYT 50 mg comprimidos revestidos por película
avapritinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de avapritinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1473/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

AYVAKYT 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO – 50 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

AYVAKYT 50 mg comprimidos revestidos por película
avapritinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de avapritinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/ 1/20/1473/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR 100 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

AYVAKYT 100 mg comprimidos revestidos por película
avapritinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de avapritinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1473/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

AYVAKYT 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO – 100 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

AYVAKYT 100 mg comprimidos revestidos por película
avapritinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de avapritinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/ 1/20/1473/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR 200 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

AYVAKYT 200 mg comprimidos revestidos por película
avapritinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de avapritinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/ 1/20/1473/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

AYVAKYT 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO – 200 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

AYVAKYT 200 mg comprimidos revestidos por película
avapritinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de avapritinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/ 1/20/1473/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR 300 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

AYVAKYT 300 mg comprimidos revestidos por película
avapritinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de avapritinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/ 1/20/1473/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

AYVAKYT 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO – 300 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

AYVAKYT 300 mg comprimidos revestidos por película
avapritinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de avapritinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/ 1/20/1473/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

AYVAKYT 25 mg comprimidos revestidos por película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT
3. Como tomar AYVAKYT
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar AYVAKYT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado

O que é AYVAKYT

O AYVAKYT é um medicamento que contém a substância ativa avapritinib.

Para que é utilizado AYVAKYT

AYVAKYT é utilizado em adultos para tratar a mastocitose sistémica agressiva (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*), mastocitose sistémica com um neoplasma hematológico associado (SM-AHN, *systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm*) ou leucemia de mastócitos (MCL, *mast cell leukaemia*), após pelo menos uma terapêutica sistémica. Estas são distúrbios nos quais o corpo produz demasiados mastócitos, um tipo de glóbulos brancos. Os sintomas ocorrem quando demasiados mastócitos entram em vários órgãos do seu corpo, tais como o fígado, medula óssea ou baço. Estes mastócitos também libertam substâncias, tais como a histamina, que causam vários sintomas gerais que pode experienciar, assim como danos nos órgãos envolvidos.

A ASM, SM-AHN e MCL são coletivamente denominadas como mastocitose sistémica avançada (AdvSM, *advanced systemic mastocytosis*).

Como funciona AYVAKYT

O AYVAKYT interrompe a atividade de um grupo de proteínas no corpo denominadas quinases. Os mastócitos nos doentes com AdvSM ou as células que constituem o cancro têm normalmente alterações (mutações) nos genes envolvidos na produção de quinases específicas associadas com o crescimento e a propagação das mesmas células.

Se tiver quaisquer perguntas sobre como o AYVAKYT funciona ou por que motivo este medicamento foi receitado para si, pergunte ao seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT

Não tome AYVAKYT:

- se tem alergia ao avapritinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT:

- **se já sofreu um aneurisma vascular** (abaulamento e enfraquecimento de uma parede dos vasos sanguíneos) ou **hemorragia no cérebro** no último ano.
- **se tiver contagens baixas de plaquetas.**

Tome especial cuidado com este medicamento:

- Pode desenvolver sintomas, tais como **cefaleia grave, problemas de visão, sonolência grave ou fraqueza grave num lado do corpo (sinais de hemorragia no cérebro)**. Se estes ocorrerem, contacte imediatamente o seu médico e pare temporariamente o tratamento. Nos doentes com AdvSM, o seu médico avaliará as suas contagens de plaquetas antes de iniciar o tratamento e monitorizá-las-á conforme necessário durante o seu tratamento com avapritinib.
- O tratamento com este medicamento pode levar a um **maior risco de hemorragia**. O avapritinib pode causar hemorragia no sistema digestivo, tal como estômago, reto ou intestino. Informe o seu médico se tiver tido ou se tem quaisquer problemas hemorrágicos e se estiver a tomar varfarina, femprocumona ou outro medicamento que dilui o sangue para prevenir coágulos de sangue. Antes de começar a tomar avapritinib, o seu médico pode decidir fazer análises de sangue. Obtenha imediatamente ajuda médica, se sentir os seguintes sintomas: sangue nas fezes ou fezes negras, dor de estômago, tosse/vómitos com sangue.
- Pode também desenvolver **perda de memória, alterações na memória ou ficar confuso (sinais de um efeito cognitivo)**. O avapritinib pode, por vezes, alterar a forma como pensa e como se lembra das informações. Contacte o seu médico no caso de sentir estes sintomas ou no caso de um membro de família, cuidador ou alguém que o(a) conhece reparar que está a ficar esquecido ou confuso.
- Durante o tratamento com este medicamento, informe imediatamente o seu médico **se aumentar de peso muito rapidamente, desenvolver inchaço da face ou dos membros, tiver dificuldade em respirar ou sentir falta de ar**. Este medicamento pode levar o seu corpo a reter água (retenção de líquidos grave).
- O avapritinib pode causar **anomalias no ritmo do seu coração**. O seu médico pode realizar testes para avaliar estes problemas durante o seu tratamento com avapritinib. Informe o seu médico se sentir tonturas, desmaios ou se tiver batimentos cardíacos anormais enquanto estiver a tomar este medicamento.
- Pode ter **problemas graves no estômago e intestino (diarreia, náuseas e vômitos)**. Obtenha imediatamente ajuda médica se tiver estes sintomas.
- Pode tornar-se **mais sensível ao sol** enquanto estiver a tomar este medicamento. É importante que cubra as áreas expostas da pele e utilize protetor solar com fator de proteção solar elevado (SPF, *sun protection factor*).

Enquanto estiver a tomar avapritinib, o seu médico irá pedir-lhe para fazer análises regulares ao sangue. Também irá ser pesado(a) regularmente.

Consulte a secção 4 para mais informações.

Crianças e adolescentes

AYVAKYT não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não administrar este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e AYVAKYT

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O AYVAKYT pode afetar a forma como funcionam outros medicamentos e alguns outros medicamentos podem afetar a forma como este medicamento funciona.

Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

Os seguintes medicamentos podem aumentar os efeitos de avapritinib e podem aumentar os efeitos indesejáveis:

- Boceprevir – utilizado para tratar a hepatite C
- Cobicistate, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – usado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizado para tratar infeções bacterianas
- Itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizado para tratar infeções fúngicas graves
- Conivaptan – utilizado para tratar os níveis baixos de sódio (hiponatremia)

Os seguintes medicamentos podem reduzir os efeitos de avapritinib:

- Rifampicina – utilizado para tratar a tuberculose (TB) e algumas outras infeções bacterianas
- Carbamazepina, fenitoína, fosphenytoin, primidona, fenobarbital – utilizado para tratar a epilepsia
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas usado para a depressão
- Bosentano – utilizado para tratar a hipertensão
- Efavirenz e etravirina – usados para tratar infeções de VIH/SIDA
- Modafinil – utilizado para tratar perturbações do sono
- Dabrafenib – utilizado para tratar determinados cancros
- Nafcillin – utilizado para tratar certas infeções bacterianas
- Dexametasona – utilizado para reduzir inflamações

Este medicamento pode afetar a forma como os seguintes medicamentos funcionam ou aumentam os efeitos indesejáveis:

- Alfentanilo – utilizado para controlo de dor durante operações e procedimentos médicos
- Atazanavir – utilizado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Midazolam – utilizado para anestesia, sedação ou para diminuir a ansiedade
- Simvastatina – utilizado para tratar o colesterol elevado
- Sirolímus, tacrolímus – utilizado para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

AYVAKYT com alimentos e bebidas

Não deve beber sumo de toranja ou comer toranja enquanto estiver em tratamento com AYVAKYT.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez a menos que claramente necessário. Evite engravidar enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, pois pode prejudicar o feto. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos potenciais de tomar AYVAKYT durante a gravidez.

O seu médico poderá verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

As mulheres que possam engravidar e os homens com parceiras que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 1 mês após a conclusão do tratamento. Fale com o seu médico sobre métodos de contraceção eficazes que possam ser adequados para si.

Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou planeia amamentar. É desconhecido se AYVAKYT passa para o leite materno. Não deve amamentar durante o tratamento com este medicamento e durante pelo menos 2 semanas após a última dose. Converse com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante este período.

Condução de veículos e utilização de máquinas

AYVAKYT pode causar sintomas que afetam a sua capacidade de concentração e de reação (ver secção 4). Por conseguinte, AYVAKYT pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tome especial cuidado ao conduzir um carro ou operar máquinas se tiver estes efeitos indesejáveis.

AYVAKYT contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar AYVAKYT

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que dosagem de AYVAKYT utilizar

A dose recomendada de AYVAKYT dependerá da sua doença – ver abaixo.

AYVAKYT está disponível em comprimidos com dosagens diferentes. As dosagens são de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. O seu médico aconselhá-lo(a)-á relativamente à dosagem e número de comprimidos que deve tomar:

Tratamento de AdvSM

A dose recomendada é de 200 mg por via oral uma vez por dia.

Se sentir efeitos indesejáveis, o seu médico pode alterar a sua dose, parar temporariamente ou interromper definitivamente o tratamento. Não altere a sua dose nem deixe de tomar AYVAKYT a menos que o médico lhe diga para o fazer.

Engolir o(s) comprimido(s) AYVAKYT inteiro(s) com um copo de água, de estômago vazio. Não coma durante pelo menos 2 horas antes e pelo menos 1 hora depois de tomar AYVAKYT.

Se vomitar depois de tomar uma dose de AYVAKYT, não tome uma dose extra. Tome a sua dose seguinte à hora habitual.

Se tomar mais AYVAKYT do que deveria

Se tiver tomado acidentalmente demasiados comprimidos, fale imediatamente com o seu médico. Pode necessitar de ajuda médica.

Caso se tenha esquecido de tomar AYVAKYT

Se falhar uma dose de AYVAKYT, tome-a assim que se lembrar a menos que a dose seguinte seja dentro de 8 horas. Tome a dose seguinte à sua hora habitual.

Não tome duas doses nessas 8 horas para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis mais graves

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes (consulte também a secção 2):

- dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave, fraqueza grave de um lado do seu corpo (sinais de hemorragia no cérebro)
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (sinais de um efeito cognitivo)

Outros efeitos indesejáveis podem incluir

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- paladar alterado
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (efeitos cognitivos)
- diarreia
- náuseas, esforço para vomitar e vômitos
- alteração na cor do cabelo
- inchaço (p. ex., pés, tornozelos, rosto, olhos, articulações)
- cansaço
- análises ao sangue que mostram diminuição nas plaquetas do sangue, normalmente associada a facilidade em ter nódos negros ou sangrar
- análises ao sangue que mostram diminuição nos glóbulos vermelhos (anemia) e glóbulos brancos

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dores de cabeça
- tonturas
- sensação diminuída, dormência, formigamento ou sensibilidade aumentada à dor nos braços e pernas
- hemorragia no cérebro
- aumento da produção de lágrimas
- sangramento do nariz
- falta de ar
- azia
- aumento de líquido no abdómen
- secura que afeta os olhos, lábios, boca e pele
- obstipação (prisão de ventre), flatulência (gases)
- dor abdominal (barriga)
- sangramento gastrointestinal
- erupção cutânea
- queda de cabelo
- dor
- aumento de peso
- alterações na atividade elétrica do coração
- nódos negros
- análises ao sangue que mostram aumento da carga no fígado e níveis elevados de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- líquido em volta do coração
- pele vermelha ou comichão na pele
- análises clínicas que mostram diminuição da função renal

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar AYVAKYT

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que o frasco está danificado ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de AYVAKYT

- A substância ativa é o avapritinib. Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de avapritinib.
- Os outros excipientes são:
 - O núcleo do comprimido contém: celulose microcristalina, copovidona, croscarmelose sódica e estearato de magnésio (ver secção 2 "AYVAKYT contém sódio").
 - O revestimento do comprimido contém: talco, macrogol 3350, poli(álcool vinílico) e dióxido de titânio (E171).

Qual o aspeto de AYVAKYT e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película AYVAKYT 25 mg são comprimidos redondos, brancos, de 5 mm de diâmetro, gravados com "BLU" de um lado e "25" no outro.

AYVAKYT é fornecido num frasco contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém um frasco.

Mantenha o recipiente com dessecante dentro do frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/en>.

Folheto informativo: Informação para o doente

AYVAKYT 50 mg comprimidos revestidos por película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT
3. Como tomar AYVAKYT
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar AYVAKYT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado

O que é AYVAKYT

O AYVAKYT é um medicamento que contém a substância ativa avapritinib.

Para que é utilizado AYVAKYT

AYVAKYT é utilizado em adultos para tratar a mastocitose sistémica agressiva (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*), mastocitose sistémica com um neoplasma hematológico associado (SM-AHN, *systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm*) ou leucemia de mastócitos (MCL, *mast cell leukaemia*), após pelo menos uma terapêutica sistémica. Estas são distúrbios nos quais o corpo produz demasiados mastócitos, um tipo de glóbulos brancos. Os sintomas ocorrem quando demasiados mastócitos entram em vários órgãos do seu corpo, tais como o fígado, medula óssea ou baço. Estes mastócitos também libertam substâncias, tais como a histamina, que causam vários sintomas gerais que pode experienciar, assim como danos nos órgãos envolvidos.

A ASM, SM-AHN e MCL são coletivamente denominadas como mastocitose sistémica avançada (AdvSM, *advanced systemic mastocytosis*).

Como funciona AYVAKYT

O AYVAKYT interrompe a atividade de um grupo de proteínas no corpo denominadas quinases. Os mastócitos nos doentes com AdvSM ou as células que constituem o cancro têm normalmente alterações (mutações) nos genes envolvidos na produção de quinases específicas associadas com o crescimento e a propagação das mesmas células.

Se tiver quaisquer perguntas sobre como o AYVAKYT funciona ou por que motivo este medicamento foi receitado para si, pergunte ao seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT

Não tome AYVAKYT:

- se tem alergia ao avapritinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT:

- **se já sofreu um aneurisma vascular** (abaulamento e enfraquecimento de uma parede dos vasos sanguíneos) ou **hemorragia no cérebro** no último ano.
- **se tiver contagens baixas de plaquetas.**

Tome especial cuidado com este medicamento:

- Pode desenvolver sintomas, tais como **cefaleia grave, problemas de visão, sonolência grave ou fraqueza grave num lado do corpo (sinais de hemorragia no cérebro)**. Se estes ocorrerem, contacte imediatamente o seu médico e pare temporariamente o tratamento. Nos doentes com AdvSM, o seu médico avaliará as suas contagens de plaquetas antes de iniciar o tratamento e monitorizá-las-á conforme necessário durante o seu tratamento com avapritinib.
- O tratamento com este medicamento pode levar a um **maior risco de hemorragia**. O avapritinib pode causar hemorragia no sistema digestivo, tal como estômago, reto ou intestino. Informe o seu médico se tiver tido ou se tem quaisquer problemas hemorrágicos e se estiver a tomar varfarina, femprocumona ou outro medicamento que dilui o sangue para prevenir coágulos de sangue. Antes de começar a tomar avapritinib, o seu médico pode decidir fazer análises de sangue. Obtenha imediatamente ajuda médica, se sentir os seguintes sintomas: sangue nas fezes ou fezes negras, dor de estômago, tosse/vómitos com sangue.
- Pode também desenvolver **perda de memória, alterações na memória ou ficar confuso (sinais de um efeito cognitivo)**. O avapritinib pode, por vezes, alterar a forma como pensa e como se lembra das informações. Contacte o seu médico no caso de sentir estes sintomas ou no caso de um membro de família, cuidador ou alguém que o(a) conhece reparar que está a ficar esquecido ou confuso.
- Durante o tratamento com este medicamento, informe imediatamente o seu médico **se aumentar de peso muito rapidamente, desenvolver inchaço da face ou dos membros, tiver dificuldade em respirar ou sentir falta de ar**. Este medicamento pode levar o seu corpo a reter água (retenção de líquidos grave).
- O avapritinib pode causar **anomalias no ritmo do seu coração**. O seu médico pode realizar testes para avaliar estes problemas durante o seu tratamento com AYVAKYT. Informe o seu médico se sentir tonturas, desmaios ou tiver batimentos cardíacos anormais enquanto estiver a tomar este medicamento.
- Pode ter **problemas graves no estômago e intestino (diarreia, náuseas e vômitos)**. Obtenha imediatamente ajuda médica se tiver estes sintomas.
- Pode tornar-se **mais sensível ao sol** enquanto estiver a tomar este medicamento. É importante que cubra as áreas expostas da pele e utilize protetor solar com fator de proteção solar elevado (SPF, *sun protection factor*).

Enquanto estiver a tomar avapritinib, o seu médico irá pedir-lhe para fazer análises regulares ao sangue. Também irá ser pesado(a) regularmente.

Consulte a secção 4 para mais informações.

Crianças e adolescentes

AYVAKYT não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não administrar este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e AYVAKYT

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O AYVAKYT pode afetar a forma como funcionam outros medicamentos e alguns outros medicamentos podem afetar a forma como este medicamento funciona.

Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

Os seguintes medicamentos podem aumentar os efeitos de avapritinib e podem aumentar os efeitos indesejáveis:

- Boceprevir – utilizado para tratar a hepatite C
- Cobicistate, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – usado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizado para tratar infeções bacterianas
- Itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizado para tratar infeções fúngicas graves
- Conivaptan – utilizado para tratar os níveis baixos de sódio (hiponatremia)

Os seguintes medicamentos podem reduzir os efeitos de avapritinib:

- Rifampicina – utilizado para tratar a tuberculose (TB) e algumas outras infeções bacterianas
- Carbamazepina, fenitoína, fosphenytoin, primidona, fenobarbital – utilizado para tratar a epilepsia
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas usado para a depressão
- Bosentano – utilizado para tratar a hipertensão
- Efavirenz e etravirina – usados para tratar infeções de VIH/SIDA
- Modafinil – utilizado para tratar perturbações do sono
- Dabrafenib – utilizado para tratar determinados cancros
- Nafcillin – utilizado para tratar certas infeções bacterianas
- Dexametasona – utilizado para reduzir inflamações

Este medicamento pode afetar a forma como os seguintes medicamentos funcionam ou aumentam os efeitos indesejáveis:

- Alfentanilo – utilizado para controlo de dor durante operações e procedimentos médicos
- Atazanavir – utilizado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Midazolam – utilizado para anestesia, sedação ou para diminuir a ansiedade
- Simvastatina – utilizado para tratar o colesterol elevado
- Sirolímus, tacrolímus – utilizado para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

AYVAKYT com alimentos e bebidas

Não deve beber sumo de toranja ou comer toranja enquanto estiver em tratamento com AYVAKYT.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez a menos que claramente necessário. Evite engravidar enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, pois pode prejudicar o feto. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos potenciais de tomar AYVAKYT durante a gravidez.

O seu médico poderá verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

As mulheres que possam engravidar e os homens com parceiras que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 1 mês após a conclusão do tratamento. Fale com o seu médico sobre métodos de contraceção eficazes que possam ser adequados para si.

Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou planeia amamentar. É desconhecido se AYVAKYT passa para o leite materno. Não deve amamentar durante o tratamento com este medicamento e durante pelo menos 2 semanas após a última dose. Converse com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante este período.

Condução de veículos e utilização de máquinas

AYVAKYT pode causar sintomas que afetam a sua capacidade de concentração e de reação (ver secção 4). Por conseguinte, AYVAKYT pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tome especial cuidado ao conduzir um carro ou operar máquinas se tiver estes efeitos indesejáveis.

AYVAKYT contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar AYVAKYT

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que dosagem de AYVAKYT utilizar

A dose recomendada de AYVAKYT dependerá da sua doença – ver abaixo.

AYVAKYT está disponível em comprimidos com dosagens diferentes. As dosagens são de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. O seu médico aconselhá-lo(a)-á relativamente à dosagem e número de comprimidos que deve tomar:

Tratamento de AdvSM

A dose recomendada é de 200 mg por via oral uma vez por dia.

Se sentir efeitos indesejáveis, o seu médico pode alterar a sua dose, parar temporariamente ou interromper definitivamente o tratamento. Não altere a sua dose nem deixe de tomar AYVAKYT a menos que o médico lhe diga para o fazer.

Engolir o(s) comprimido(s) AYVAKYT inteiro(s) com um copo de água, de estômago vazio. Não coma durante pelo menos 2 horas antes e pelo menos 1 hora depois de tomar AYVAKYT.

Se vomitar depois de tomar uma dose de AYVAKYT, não tome uma dose extra. Tome a sua dose seguinte à hora habitual.

Se tomar mais AYVAKYT do que deveria

Se tiver tomado acidentalmente demasiados comprimidos, fale imediatamente com o seu médico. Pode necessitar de ajuda médica.

Caso se tenha esquecido de tomar AYVAKYT

Se falhar uma dose de AYVAKYT, tome-a assim que se lembrar a menos que a dose seguinte seja dentro de 8 horas. Tome a dose seguinte à sua hora habitual.

Não tome duas doses nessas 8 horas para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis mais graves

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes (consulte também a secção 2):

- dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave, fraqueza grave de um lado do seu corpo (sinais de hemorragia no cérebro)
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (sinais de um efeito cognitivo)

Outros efeitos indesejáveis podem incluir

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- paladar alterado
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (efeitos cognitivos)
- diarreia
- náuseas, esforço para vomitar e vômitos
- alteração na cor do cabelo
- inchaço (p. ex., pés, tornozelos, rosto, olhos, articulações)
- cansaço
- análises ao sangue que mostram diminuição nas plaquetas do sangue, normalmente associada a facilidade em ter nódoas negras ou sangrar
- análises ao sangue que mostram diminuição nos glóbulos vermelhos (anemia) e glóbulos brancos

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dores de cabeça
- tonturas
- sensação diminuída, dormência, formigueiro ou sensibilidade aumentada à dor nos braços e pernas
- hemorragia no cérebro
- aumento da produção de lágrimas
- sangramento do nariz
- falta de ar
- azia
- aumento de líquido no abdómen
- secura que afeta os olhos, lábios, boca e pele
- obstipação (prisão de ventre), flatulência (gases)
- dor abdominal (barriga)
- sangramento gastrointestinal
- erupção cutânea
- queda de cabelo
- dor
- aumento de peso
- alterações na atividade elétrica do coração
- nódoas negras
- análises ao sangue que mostram aumento da carga no fígado e níveis elevados de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- líquido em volta do coração
- pele vermelha ou comichão na pele
- análises clínicas que mostram diminuição da função renal

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar AYVAKYT

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que o frasco está danificado ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de AYVAKYT

- A substância ativa é o avapritinib. Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de avapritinib.
- Os outros excipientes são:
 - O núcleo do comprimido contém: celulose microcristalina, copovidona, croscarmelose sódica e estearato de magnésio (ver secção 2 "AYVAKYT contém sódio").
 - O revestimento do comprimido contém: talco, macrogol 3350, poli(álcool vinílico) e dióxido de titânio (E171).

Qual o aspeto de AYVAKYT e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película AYVAKYT 50 mg são comprimidos redondos, brancos, de 6 mm de diâmetro, gravados com "BLU" de um lado e "50" no outro.

AYVAKYT é fornecido num frasco contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém um frasco.

Mantenha o recipiente com dessecante dentro do frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/en>.

Folheto informativo: Informação para o doente

AYVAKYT 100 mg comprimidos revestidos por película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT
3. Como tomar AYVAKYT
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar AYVAKYT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado

O que é AYVAKYT

O AYVAKYT é um medicamento que contém a substância ativa avapritinib.

Para que é utilizado AYVAKYT

AYVAKYT é utilizado em adultos para tratar:

- Um tipo de cancro do trato digestivo chamado tumor estromal gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal tumour*), quando este não pode ser tratado com cirurgia (irressecável) ou que se espalhou para outras partes do corpo (metastático) e que tem uma mutação específica (D842V) no gene que codifica para a proteína quinase do recetor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA, *platelet-derived growth factor receptor alpha*).
- Mastocitose sistémica agressiva (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*), mastocitose sistémica com um neoplasma hematológico associado (SM-AHN, *systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm*) ou leucemia de mastócitos (MCL, *mast cell leukaemia*), após pelo menos uma terapêutica sistémica. Estas são distúrbios nos quais o corpo produz demasiados mastócitos, um tipo de glóbulos brancos. Os sintomas ocorrem quando demasiados mastócitos entram em vários órgãos do seu corpo, tais como o fígado, medula óssea ou baço. Estes mastócitos também libertam substâncias, tais como a histamina, que causam vários sintomas gerais que pode experienciar, assim como danos nos órgãos envolvidos.
A ASM, SM-AHN e MCL são coletivamente denominadas como mastocitose sistémica avançada (AdvSM, *advanced systemic mastocytosis*).

Como funciona AYVAKYT

O AYVAKYT interrompe a atividade de um grupo de proteínas no corpo denominadas quinases. Os mastócitos nos doentes com AdvSM ou as células que constituem o cancro têm normalmente alterações (mutações) nos genes envolvidos na produção de quinases específicas associadas com o crescimento e a propagação dessas mesmas células.

Se tiver quaisquer perguntas sobre como o AYVAKYT funciona ou por que motivo este medicamento foi receitado para si, pergunte ao seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT

Não tome AYVAKYT:

- se tem alergia ao avapritinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT:

- **se já sofreu um aneurisma vascular** (abaulamento e enfraquecimento de uma parede dos vasos sanguíneos) ou **hemorragia no cérebro** no último ano.
- **se tiver contagens baixas de plaquetas.**

Tome especial cuidado com este medicamento:

- Pode desenvolver sintomas, tais como **cefaleia grave, problemas de visão, sonolência grave ou fraqueza grave num lado do corpo (sinais de hemorragia no cérebro)**. Se estes ocorrerem, contacte imediatamente o seu médico e pare temporariamente o tratamento. Nos doentes com AdvSM, o seu médico avaliará as suas contagens de plaquetas antes de iniciar o tratamento e monitorizá-las-á conforme necessário durante o seu tratamento com avapritinib.
- O tratamento com este medicamento pode levar a um **maior risco de hemorragia**. O avapritinib pode causar hemorragia no sistema digestivo, tal como estômago, reto ou intestino. Em doentes com GIST, o avapritinib pode também causar hemorragia no fígado, bem como hemorragia do tumor. Informe o seu médico se tiver tido ou tem quaisquer problemas hemorrágicos e se estiver a tomar varfarina, femprocumona ou outro medicamento que dilui o sangue para prevenir coágulos de sangue. Antes de começar a tomar avapritinib, o seu médico pode decidir fazer análises de sangue. Obtenha imediatamente ajuda médica, se sentir os seguintes sintomas: sangue nas fezes ou fezes negras, dor de estômago, tosse/vómitos com sangue.
- Pode também desenvolver **perda de memória, alterações na memória ou ficar confuso (sinais de um efeito cognitivo)**. O avapritinib pode, por vezes, alterar a forma como pensa e como se lembra das informações. Contacte o seu médico no caso de sentir estes sintomas ou no caso de um membro de família, cuidador ou alguém que o conhece reparar que está a ficar esquecido ou confuso.
- Durante o tratamento com este medicamento, informe imediatamente o seu médico **se aumentar de peso muito rapidamente, desenvolver inchaço da face ou dos membros, tiver dificuldade em respirar ou sentir falta de ar**. Este medicamento pode levar o seu corpo a reter água (retenção de líquidos grave).
- O avapritinib pode causar **anomalias no ritmo do seu coração**. O seu médico pode realizar testes para avaliar estes problemas durante o seu tratamento com avapritinib. Informe o seu médico se sentir tonturas, desmaios ou tiver batimentos cardíacos anormais enquanto estiver a tomar este medicamento.
- Pode ter **problemas graves no estômago e intestino (diarreia, náuseas e vômitos)**. Obtenha imediatamente ajuda médica se tiver estes sintomas.
- Pode tornar-se **mais sensível ao sol** enquanto estiver a tomar este medicamento. É importante que cubra as áreas expostas da pele e utilize protetor solar com fator de proteção solar elevado (SPF, sun protection factor).

Enquanto estiver a tomar avapritinib, o seu médico irá pedir-lhe para fazer análises regulares ao sangue. Também irá ser pesado regularmente.

Consulte a secção 4 para mais informações.

Crianças e adolescentes

AYVAKYT não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não administrar este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e AYVAKYT

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O AYVAKYT pode afetar a forma como funcionam outros medicamentos e alguns outros medicamentos podem afetar a forma como este medicamento funciona.

Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

Os seguintes medicamentos podem aumentar os efeitos de avapritinib podem aumentar os efeitos indesejáveis:

- Boceprevir – utilizado para tratar hepatite C
- Cobicistate, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – usado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizado para tratar infeções bacterianas
- Itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizado para tratar infeções fúngicas graves
- Conivaptan – utilizado para tratar os níveis baixos de sódio (hiponatremia)

Os seguintes medicamentos podem reduzir os efeitos de avapritinib:

- Rifampicina – utilizado para tratar a tuberculose (TB) e algumas outras infeções bacterianas
- Carbamazepina, fenitoína, fosphenytoin, primidona, fenobarbital – utilizado para tratar a epilepsia
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas usado para a depressão
- Bosentano – utilizado para tratar a hipertensão
- Efavirenz e etravirina – usados para tratar infeções de VIH/SIDA
- Modafinil – utilizado para tratar perturbações do sono
- Dabrafenib – utilizado para tratar determinados cancros
- Nafcillin – utilizado para tratar certas infeções bacterianas
- Dexametasona – utilizado para reduzir inflamações

Este medicamento pode afetar a forma como os seguintes medicamentos funcionam ou aumentam os efeitos indesejáveis:

- Alfentanilo – utilizado para controlo de dor durante operações e procedimentos médicos
- Atazanavir – utilizado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Midazolam – utilizado para anestesia, sedação ou para diminuir a ansiedade
- Simvastatina – utilizado para tratar o colesterol elevado
- Sirolímus, tacrolímus – utilizado para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

AYVAKYT com alimentos e bebidas

Não deve beber sumo de toranja ou comer toranja enquanto estiver em tratamento com AYVAKYT.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez a menos que claramente necessário. Evite engravidar enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, pois pode prejudicar o feto. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos potenciais de tomar AYVAKYT durante a gravidez.

O seu médico poderá verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

As mulheres que possam engravidar e os homens com parceiras que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 1 mês após a conclusão do tratamento. Fale com o seu médico sobre métodos de contraceção eficazes que possam ser adequados para si.

Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou planeia amamentar. É desconhecido se AYVAKYT passa para o leite materno. Não deve amamentar durante o tratamento com este medicamento e durante pelo menos 2 semanas após a última dose. Converse com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante este período.

Condução de veículos e utilização de máquinas

AYVAKYT pode causar sintomas que afetam a sua capacidade de concentração e de reação (ver secção 4). Por conseguinte, AYVAKYT pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tome especial cuidado ao conduzir um carro ou operar máquinas se tiver estes efeitos indesejáveis.

AYVAKYT contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar AYVAKYT

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que dosagem de AYVAKYT utilizar

A dose recomendada de AYVAKYT dependerá da sua doença – ver abaixo.

AYVAKYT está disponível em comprimidos com dosagens diferentes. As dosagens são de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. O seu médico aconselhá-lo(a)-á relativamente à dosagem e número de comprimidos que deve tomar:

Tratamento de GIST

A dose recomendada é de 300 mg por via oral uma vez por dia.

Tratamento de AdvSM

A dose recomendada é de 200 mg por via oral uma vez por dia.

Se sentir efeitos indesejáveis, o seu médico pode alterar a sua dose, parar temporariamente ou interromper definitivamente o tratamento. Não altere a sua dose nem deixe de tomar AYVAKYT a menos que o médico lhe diga para o fazer.

Engolir o(s) comprimido(s) AYVAKYT inteiro(s) com um copo de água, de estômago vazio. Não coma durante pelo menos 2 horas antes e pelo menos 1 hora depois de tomar AYVAKYT.

Se vomitar depois de tomar uma dose de AYVAKYT, não tome uma dose extra. Tome a sua dose seguinte à hora habitual.

Se tomar mais AYVAKYT do que deveria

Se tiver tomado acidentalmente demasiados comprimidos, fale imediatamente com o seu médico. Pode necessitar de ajuda médica.

Caso se tenha esquecido de tomar AYVAKYT

Se falhar uma dose de AYVAKYT, tome-a assim que se lembrar a menos que a dose seguinte seja dentro de 8 horas. Tome a dose seguinte à sua hora habitual.

Não tome duas doses nessas 8 horas para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis mais graves

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes (consulte também a secção 2):

- dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave, fraqueza grave de um lado do seu corpo (sinais de hemorragia no cérebro)
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (sinais de um efeito cognitivo)

Outros efeitos indesejáveis em doentes com GIST podem incluir

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diminuição do apetite
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (efeitos cognitivos)
- tonturas
- paladar alterado
- aumento da produção de lágrimas
- dor abdominal (barriga)
- náuseas, esforço para vomitar e vômitos
- diarreia
- secura que afeta os olhos, lábios, boca e pele
- azia
- alteração na cor do cabelo
- erupção na pele
- inchaço (p. ex., pés, tornozelos, rosto, olhos, articulações)
- cansaço
- análises ao sangue que mostram diminuição nos glóbulos vermelhos (anemia) e glóbulos brancos
- análises ao sangue que mostram um aumento de stress no fígado e elevados níveis de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- olhos vermelhos ou dolorosos, visão desfocada
- desidratação
- quantidade baixa de albumina no sangue
- depressão
- ansiedade
- dificuldade em dormir (insónia)
- hemorragia no cérebro
- sensação diminuída, dormência, formigueiro ou sensibilidade aumentada à dor nos braços e pernas
- sentir-se fraco ou anormalmente sonolento
- voz rouca ou perturbação na fala
- perturbações dos movimentos

- dores de cabeça
- tremores
- sangramento nos olhos
- aumento da sensibilidade à luz
- aumento da tensão arterial
- falta de ar
- nariz entupido
- tosse, incluindo tosse com expetoração
- sangramento gastrointestinal
- aumento de líquido no abdómen
- obstipação (prisão de ventre), flatulência (gases)
- dificuldade em engolir
- boca, lábios ou língua dolorosos, aftas
- aumento na produção de saliva
- pele vermelha ou comichão na pele
- descoloração da pele
- queda de cabelo
- dor
- espasmos musculares
- sangue na urina
- febre ou sensação de desconforto geral
- alterações na atividade elétrica do coração
- perda ou aumento de peso
- análises ao sangue que mostram diminuição das plaquetas sanguíneas, normalmente associada a facilidade em sofrer nódos negros ou hemorragias
- análises ao sangue que mostram quantidades alteradas de minerais no sangue
- análises ao sangue que mostram diminuição da função renal
- análises ao sangue que mostram um aumento da quebra muscular

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- sangramento do tumor
- líquido em volta do coração
- sangramento do fígado

Outros efeitos indesejáveis em doentes com AdvSM podem incluir

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- paladar alterado
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (efeitos cognitivos)
- diarreia
- náuseas, esforço para vomitar e vômitos
- alteração na cor do cabelo
- inchaço (p. ex., pés, tornozelos, rosto, olhos, articulações)
- cansaço
- análises ao sangue que mostram diminuição nas plaquetas do sangue, normalmente associada a facilidade em ter nódos negros ou sangrar
- análises ao sangue que mostram diminuição nos glóbulos vermelhos (anemia) e glóbulos brancos

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dores de cabeça
- tonturas
- sensação diminuída, dormência, formigueiro ou sensibilidade aumentada à dor nos braços e pernas
- hemorragia no cérebro
- aumento da produção de lágrimas
- sangramento do nariz

- falta de ar
- azia
- aumento de líquido no abdómen
- secura que afeta os olhos, lábios, boca e pele
- obstipação (prisão de ventre), flatulência (gases)
- dor abdominal (barriga)
- sangramento gastrointestinal
- erupção cutânea
- queda de cabelo
- dor
- aumento de peso
- alterações na atividade elétrica do coração
- nódoas negras
- análises ao sangue que mostram aumento da carga no fígado e níveis elevados de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- líquido em volta do coração
- pele vermelha ou comichão na pele
- análises clínicas que mostram diminuição da função renal

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar AYVAKYT

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que o frasco está danificado ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de AYVAKYT

- A substância ativa é o avapritinib. Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de avapritinib.
- Os outros excipientes são:
 - O núcleo do comprimido contém: celulose microcristalina, copovidona, croscarmelose sódica e estearato de magnésio (ver secção 2 "AYVAKYT contém sódio").
 - O revestimento do comprimido contém: talco, macrogol 3350, poli(álcool vinílico) e dióxido de titânio (E171).
 - A tinta de impressão contém: Solução de goma-laca 45% (20% esterificada) em etanol, Azul brilhante FCF (E133), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro negro (E172) e propilenoglicol.

Qual o aspeto de AYVAKYT e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película AYVAKYT 100 mg são comprimidos redondos, brancos, de 9 mm de diâmetro, impressos com tinta azul "BLU" de um lado e "100" no outro.

AYVAKYT é fornecido num frasco contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém um frasco.

Mantenha o recipiente com dessecante dentro do frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional».

Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Folheto informativo: Informação para o doente

AYVAKYT 200 mg comprimidos revestidos por película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT
3. Como tomar AYVAKYT
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar AYVAKYT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado

O que é AYVAKYT

O AYVAKYT é um medicamento para que contém a substância ativa avapritinib.

Para que é utilizado AYVAKYT

AYVAKYT é utilizado em adultos para tratar:

- Um tipo de cancro do trato digestivo chamado tumor estromal gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal tumour*), quando este não pode ser tratado com cirurgia (irressecável) ou que se espalhou para outras partes do corpo (metastático) e que tem uma mutação específica (D842V) no gene que codifica para a proteína quinase do recetor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA, *platelet-derived growth factor receptor alpha*).
- Mastocitose sistémica agressiva (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*), mastocitose sistémica com um neoplasma hematológico associado (SM-AHN, *systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm*) ou leucemia de mastócitos (MCL, *mast cell leukaemia*), após pelo menos uma terapêutica sistémica. Estas são distúrbios nos quais o corpo produz demasiados mastócitos, um tipo de glóbulos brancos. Os sintomas ocorrem quando demasiados mastócitos entram em vários órgãos do seu corpo, tais como o fígado, medula óssea ou baço. Estes mastócitos também libertam substâncias, tais como a histamina, que causam vários sintomas gerais que pode experienciar, assim como danos nos órgãos envolvidos.
A ASM, SM-AHN e MCL são coletivamente denominadas como mastocitose sistémica avançada (AdvSM, *advanced systemic mastocytosis*).

Como funciona AYVAKYT

O AYVAKYT interrompe a atividade de um grupo de proteínas no corpo denominadas quinases. Os mastócitos nos doentes com AdvSM ou as células que constituem o cancro têm normalmente alterações (mutações) nos genes envolvidos na produção de quinases específicas associadas com o crescimento e a propagação das mesmas células.

Se tiver quaisquer perguntas sobre como o AYVAKYT funciona ou por que motivo este medicamento foi receitado para si, pergunte ao seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT

Não tome AYVAKYT:

- se tem alergia ao avapritinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT:

- **se já sofreu um aneurisma vascular** (abaulamento e enfraquecimento de uma parede dos vasos sanguíneos) ou **hemorragia no cérebro** no último ano.
- **se tiver contagens baixas de plaquetas.**

Tome especial cuidado com este medicamento:

- Pode desenvolver sintomas, tais como **cefaleia grave, problemas de visão, sonolência grave ou fraqueza grave num lado do corpo (sinais de hemorragia no cérebro)**. Se estes ocorrerem, contacte imediatamente o seu médico e pare temporariamente o tratamento. Nos doentes com AdvSM, o seu médico avaliará as suas contagens de plaquetas antes de iniciar o tratamento e monitorizá-las-á conforme necessário durante o seu tratamento com avapritinib.
- O tratamento com este medicamento pode levar a um **maior risco de hemorragia**. O avapritinib pode causar hemorragia no sistema digestivo, tal como estômago, reto ou intestino. Em doentes com GIST, o avapritinib pode também causar hemorragia no fígado, bem como hemorragia do tumor. Informe o seu médico se tiver tido ou tem quaisquer problemas hemorrágicos e se estiver a tomar varfarina, femprocumona ou outro medicamento que dilui o sangue para prevenir coágulos de sangue. Antes de começar a tomar avapritinib, o seu médico pode decidir fazer análises de sangue. Obtenha imediatamente ajuda médica, se sentir os seguintes sintomas: sangue nas fezes ou fezes negras, dor de estômago, tosse/vómitos com sangue.
- Pode também desenvolver **perda de memória, alterações na memória ou ficar confuso (sinais de um efeito cognitivo)**. O avapritinib pode, por vezes, alterar a forma como pensa e como se lembra das informações. Contacte o seu médico no caso de sentir estes sintomas ou no caso de um membro de família, cuidador ou alguém que o conhece reparar que está a ficar esquecido ou confuso.
- Durante o tratamento com este medicamento, informe imediatamente o seu médico **se aumentar de peso muito rapidamente, desenvolver inchaço da face ou dos membros, tiver dificuldade em respirar ou sentir falta de ar**. Este medicamento pode levar o seu corpo a reter água (retenção de líquidos grave).
- O avapritinib pode causar **um anormal ritmo cardíaco**. O seu médico pode realizar testes para avaliar estes problemas durante o seu tratamento com avapritinib. Informe o seu médico se sentir tonturas, desmaios ou tiver batimentos cardíacos anormais enquanto estiver a tomar este medicamento.
- Pode ter **problemas graves no estômago e intestino (diarreia, náuseas e vômitos)**. Obtenha imediatamente ajuda médica se tiver estes sintomas.
- Pode tornar-se **mais sensível ao sol** enquanto estiver a tomar este medicamento. É importante que cubra as áreas expostas da pele e utilize protetor solar com fator de proteção solar elevado (SPF, sun protection factor).

Enquanto estiver a tomar avapritinib, o seu médico irá pedir-lhe para fazer análises regulares ao sangue. Também irá ser pesado regularmente.

Consulte a secção 4 para mais informações.

Crianças e adolescentes

AYVAKYT não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não administrar este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e AYVAKYT

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O AYVAKYT pode afetar a forma como funcionam outros medicamentos e alguns outros medicamentos podem afetar a forma como este medicamento funciona.

Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

Os seguintes medicamentos podem aumentar os efeitos de avapritinib e podem aumentar os efeitos indesejáveis:

- Boceprevir – utilizado para tratar hepatite C
- Cobicistate, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – usado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizado para tratar infeções bacterianas
- Itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizado para tratar infeções fúngicas graves
- Conivaptan – utilizado para tratar os níveis baixos de sódio (hiponatremia)

Os seguintes medicamentos podem reduzir os efeitos de avapritinib:

- Rifampicina – utilizado para tratar a tuberculose (TB) e algumas outras infeções bacterianas
- Carbamazepina, fenitoína, fosphenytoin, primidona, fenobarbital – utilizado para tratar a epilepsia
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas usado para a depressão
- Bosentano – utilizado para tratar a hipertensão
- Efavirenz e etravirina – usados para tratar infeções de VIH/SIDA
- Modafinil – utilizado para tratar perturbações do sono
- Dabrafenib – utilizado para tratar determinados cancros
- Nafcillin – utilizado para tratar certas infeções bacterianas
- Dexametasona – utilizado para reduzir inflamações

Este medicamento pode afetar a forma como os seguintes medicamentos funcionam ou aumentam os efeitos indesejáveis:

- Alfentanilo – utilizado para controlo de dor durante operações e procedimentos médicos
- Atazanavir – utilizado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Midazolam – utilizado para anestesia, sedação ou para diminuir a ansiedade
- Simvastatina – utilizado para tratar o colesterol elevado
- Sirolímus, tacrolímus – utilizado para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

AYVAKYT com alimentos e bebidas

Não deve beber sumo de toranja ou comer toranja enquanto estiver em tratamento com AYVAKYT.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez a menos que claramente necessário. Evite engravidar enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, pois pode prejudicar o feto. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos potenciais de tomar AYVAKYT durante a gravidez.

O seu médico poderá verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

As mulheres que possam engravidar e os homens com parceiras que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 1 mês após a conclusão do tratamento. Fale com o seu médico sobre métodos de contraceção eficazes que possam ser adequados para si.

Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou planeia amamentar. É desconhecido se AYVAKYT passa para o leite materno. Não deve amamentar durante o tratamento com este medicamento e durante pelo menos 2 semanas após a última dose. Converse com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante este período.

Condução de veículos e utilização de máquinas

AYVAKYT pode causar sintomas que afetam a sua capacidade de concentração e de reação (ver secção 4). Por conseguinte, AYVAKYT pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tome especial cuidado ao conduzir um carro ou operar máquinas se tiver estes efeitos indesejáveis.

AYVAKYT contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar AYVAKYT

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que dosagem de AYVAKYT utilizar

A dose recomendada de AYVAKYT dependerá da sua doença – ver abaixo.

AYVAKYT está disponível em comprimidos com dosagens diferentes. As dosagens são de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. O seu médico aconselhá-lo(a)-á relativamente à dosagem e número de comprimidos que deve tomar:

Tratamento de GIST

A dose recomendada é de 300 mg por via oral uma vez por dia.

Tratamento de AdvSM

A dose recomendada é de 200 mg por via oral uma vez por dia.

Se sentir efeitos indesejáveis, o seu médico pode alterar a sua dose, parar temporariamente ou interromper definitivamente o tratamento. Não altere a sua dose nem deixe de tomar AYVAKYT a menos que o médico lhe diga para o fazer.

Engolir o(s) comprimido(s) AYVAKYT inteiro(s) com um copo de água, de estômago vazio. Não coma durante pelo menos 2 horas antes e pelo menos 1 hora depois de tomar AYVAKYT.

Se vomitar depois de tomar uma dose de AYVAKYT, não tome uma dose extra. Tome a sua dose seguinte à hora habitual.

Se tomar mais AYVAKYT do que deveria

Se tiver tomado acidentalmente demasiados comprimidos, fale imediatamente com o seu médico. Pode necessitar de ajuda médica.

Caso se tenha esquecido de tomar AYVAKYT

Se falhar uma dose de AYVAKYT, tome-a assim que se lembrar a menos que a dose seguinte seja dentro de 8 horas. Tome a dose seguinte à sua hora habitual.

Não tome duas doses nessas 8 horas para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis mais graves

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes (consulte também a secção 2):

- dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave, fraqueza grave de um lado do seu corpo (sinais de hemorragia no cérebro)
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (sinais de um efeito cognitivo)

Outros efeitos indesejáveis em doentes com GIST podem incluir

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diminuição do apetite
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (efeitos cognitivos)
- tonturas
- paladar alterado
- aumento da produção de lágrimas
- dor abdominal (barriga)
- náuseas, esforço para vomitar e vômitos
- diarreia
- secura que afeta os olhos, lábios, boca e pele
- azia
- alteração na cor do cabelo
- erupção na pele
- inchaço (p. ex., pés, tornozelos, rosto, olhos, articulações)
- cansaço
- análises ao sangue que mostram diminuição nos glóbulos vermelhos (anemia) e glóbulos brancos
- análises ao sangue que mostram um aumento de stress no fígado e elevados níveis de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- olhos vermelhos ou dolorosos, visão desfocada
- desidratação
- quantidade baixa de albumina no sangue
- depressão
- ansiedade
- dificuldade em dormir (insónia)
- hemorragia no cérebro
- sensação diminuída, dormência, formigueiro ou sensibilidade aumentada à dor nos braços e pernas
- sentir-se fraco ou anormalmente sonolento
- voz rouca ou perturbação na fala
- perturbações dos movimentos
- dores de cabeça

- tremores
- sangramento nos olhos
- aumento da sensibilidade à luz
- aumento da tensão arterial
- falta de ar
- nariz entupido
- tosse, incluindo tosse com expetoração
- sangramento gastrointestinal
- aumento de líquido no abdómen
- obstipação (prisão de ventre), flatulência (gases)
- dificuldade em engolir
- boca, lábios ou língua dolorosos, aftas
- aumento na produção de saliva
- pele vermelha ou comichão na pele
- descoloração da pele
- queda de cabelo
- dor
- espasmos musculares
- sangue na urina
- febre ou sensação de desconforto geral
- alterações na atividade elétrica do coração
- perda ou aumento de peso
- análises ao sangue que mostram diminuição das plaquetas sanguíneas, normalmente associada a facilidade em sofrer nódos negros ou hemorragias
- análises ao sangue que mostram quantidades alteradas de minerais no sangue
- análises ao sangue que mostram diminuição da função renal
- análises ao sangue que mostram um aumento da degradação dos músculos

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- sangramento do tumor
- líquido em volta do coração
- sangramento do fígado

Outros efeitos indesejáveis em doentes com AdvSM podem incluir

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- paladar alterado
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (efeitos cognitivos)
- diarreia
- náuseas, esforço para vomitar e vômitos
- alteração na cor do cabelo
- inchaço (p. ex., pés, tornozelos, rosto, olhos, articulações)
- cansaço
- análises ao sangue que mostram diminuição nas plaquetas do sangue, normalmente associada a facilidade em ter nódos negros ou sangrar
- análises ao sangue que mostram diminuição nos glóbulos vermelhos (anemia) e glóbulos brancos

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dores de cabeça
- tonturas
- sensação diminuída, dormência, formigueiro ou sensibilidade aumentada à dor nos braços e pernas
- hemorragia no cérebro
- aumento da produção de lágrimas
- sangramento do nariz
- falta de ar

- azia
- aumento de líquido no abdómen
- secura que afeta os olhos, lábios, boca e pele
- obstipação (prisão de ventre), flatulência (gases)
- dor abdominal (barriga)
- sangramento gastrointestinal
- erupção cutânea
- queda de cabelo
- dor
- aumento de peso
- alterações na atividade elétrica do coração
- nódoas negras
- análises ao sangue que mostram aumento da carga no fígado e níveis elevados de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- líquido em volta do coração
- pele vermelha ou comichão na pele
- análises clínicas que mostram diminuição da função renal

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar AYVAKYT

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que o frasco está danificado ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de AYVAKYT

- A substância ativa é o avapritinib. Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de avapritinib.
- Os outros excipientes são:
 - O núcleo do comprimido contém: celulose microcristalina, copovidona, croscarmelose sódica e estearato de magnésio (ver secção 2 "AYVAKYT contém sódio").
 - O revestimento do comprimido contém: talco, macrogol 3350, poli(álcool vinílico) e dióxido de titânio (E171).
 - A tinta de impressão contém: Solução de goma-laca 45% (20% esterificada) em etanol,, Azul brilhante FCF (E133), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro negro (E172) e propilenoglicol.

Qual o aspeto de AYVAKYT e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película AYVAKYT 200 mg são comprimidos ovais, brancos, de 16 mm de comprimento e 8 mm de largura, impressos com tinta azul "BLU" de um lado e "200" no outro.

AYVAKYT é fornecido num frasco contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém um frasco.

Mantenha o recipiente com dessecante dentro do frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Folheto informativo: Informação para o doente

AYVAKYT 300 mg comprimidos revestidos por película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT
3. Como tomar AYVAKYT
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar AYVAKYT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado

O que é AYVAKYT

O AYVAKYT é um medicamento para que contém a substância ativa avapritinib.

Para que é utilizado AYVAKYT

AYVAKYT é utilizado em adultos para tratar um tipo de cancro do trato digestivo chamado tumor estromal gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal tumour*), quando este não pode ser tratado com cirurgia (irressecável) ou que se espalhou para outras partes do corpo (metastático) e que tem uma mutação específica (D842V) no gene que codifica para a proteína quinase do recetor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA, *platelet-derived growth factor receptor alpha*).

Como funciona AYVAKYT

O AYVAKYT interrompe a atividade de um grupo de proteínas no corpo denominadas quinases. As células que constituem o cancro têm normalmente alterações (mutações) nos genes envolvidos na produção de quinases específicas associadas com o crescimento e a propagação das mesmas células. Se tiver quaisquer perguntas sobre como o AYVAKYT funciona ou por que motivo este medicamento foi receitado para si, pergunte ao seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT

Não tome AYVAKYT

- se tem alergia ao avapritinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT: **se já sofreu um aneurisma vascular** (abaulamento e enfraquecimento de uma parede dos vasos sanguíneos) ou **hemorragia no cérebro** no último ano.

Tome especial cuidado com este medicamento:

- Pode desenvolver sintomas, tais como **cefaleia grave, problemas de visão, sonolência grave ou fraqueza grave num lado do corpo (sinais de hemorragia no cérebro)**. Se estes ocorrerem, contacte imediatamente o seu médico e pare temporariamente o tratamento.
- O tratamento com este medicamento pode levar a um **maior risco de hemorragia**. O avapritinib pode causar hemorragia no sistema digestivo, tal como estômago, reto ou intestino. Em doentes com GIST, o avapritinib pode também causar hemorragia no fígado, bem como hemorragia do tumor. Informe o seu médico se tiver tido ou tem quaisquer problemas hemorrágicos e se estiver a tomar varfarina, femprocumona ou outro medicamento que dilui o sangue para prevenir coágulos de sangue. Antes de começar a tomar avapritinib, o seu médico pode decidir fazer análises de sangue. Obtenha imediatamente ajuda médica, se sentir os seguintes sintomas: sangue nas fezes ou fezes negras, dor de estômago, tosse/vómitos com sangue.
- Pode também desenvolver **perda de memória, alterações na memória ou ficar confuso (sinais de um efeito cognitivo)**. O avapritinib pode, por vezes, alterar a forma como pensa e como se lembra das informações. Contacte o seu médico no caso de sentir estes sintomas ou no caso de um membro de família, cuidador ou alguém que o conhece reparar que está a ficar esquecido ou confuso.
- Durante o tratamento com este medicamento, informe imediatamente o seu médico **se aumentar de peso muito rapidamente, desenvolver inchaço da face ou dos membros, tiver dificuldade em respirar ou sentir falta de ar**. Este medicamento pode levar o seu corpo a reter água (retenção de líquidos grave).
- O avapritinib pode causar **um anormal ritmo cardíaco**. O seu médico pode realizar testes para avaliar estes problemas durante o seu tratamento com avapritinib. Informe o seu médico se sentir tonturas, desmaios ou tiver batimentos cardíacos anormais enquanto estiver a tomar este medicamento.
- Pode ter **problemas graves no estômago e intestino (diarreia, náuseas e vômitos)**. Obtenha imediatamente ajuda médica se tiver estes sintomas.
- Pode tornar-se **mais sensível ao sol** enquanto estiver a tomar este medicamento. É importante que cubra as áreas expostas da pele e utilize protetor solar com fator de proteção solar elevado (SPF, sun protection factor).

Enquanto estiver a tomar avapritinib, o seu médico irá pedir-lhe para fazer análises regulares ao sangue. Também irá ser pesado regularmente.

Consulte a secção 4 para mais informações.

Crianças e adolescentes

AYVAKYT não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não administrar este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e AYVAKYT

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O AYVAKYT pode afetar a forma como funcionam outros medicamentos e alguns outros medicamentos podem afetar a forma como este medicamento funciona.

Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

Os seguintes medicamentos podem aumentar os efeitos de avapritinib e podem aumentar os efeitos indesejáveis:

- Boceprevir – utilizado para tratar hepatite C

- Cobicistate, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – usado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizado para tratar infeções bacterianas
- Itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizado para tratar infeções fúngicas graves
- Conivaptan – utilizado para tratar os níveis baixos de sódio (hiponatremia)

Os seguintes medicamentos podem reduzir os efeitos de avapritinib:

- Rifampicina – utilizado para tratar a tuberculose (TB) e algumas outras infeções bacterianas
- Carbamazepina, fenitoína, fosphenytoin, primidona, fenobarbital – utilizado para tratar a epilepsia
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas usado para a depressão
- Bosentano – utilizado para tratar a hipertensão
- Efavirenz e etravirina – usados para tratar infeções de VIH/SIDA
- Modafinil – utilizado para tratar perturbações do sono
- Dabrafenib – utilizado para tratar determinados cancros
- Nafcillin – utilizado para tratar certas infeções bacterianas
- Dexametasona – utilizado para reduzir inflamações

Este medicamento pode afetar a forma como os seguintes medicamentos funcionam ou aumentam os efeitos indesejáveis:

- Alfentanilo – utilizado para controlo de dor durante operações e procedimentos médicos
- Atazanavir – utilizado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Midazolam – utilizado para anestesia, sedação ou para diminuir a ansiedade
- Simvastatina – utilizado para tratar o colesterol elevado
- Sirolimus, tacrolimus – utilizado para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

AYVAKYT com alimentos e bebidas

Não deve beber sumo de toranja ou comer toranja enquanto estiver em tratamento com AYVAKYT.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez a menos que claramente necessário. Evite engravidar enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, pois pode prejudicar o feto. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos potenciais de tomar AYVAKYT durante a gravidez.

O seu médico poderá verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

As mulheres que possam engravidar e os homens com parceiras que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 1 mês após a conclusão do tratamento. Fale com o seu médico sobre métodos de contraceção eficazes que possam ser adequados para si.

Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou planeia amamentar. É desconhecido se AYVAKYT passa para o leite materno. Não deve amamentar durante o tratamento com este medicamento e durante pelo menos 2 semanas após a última dose. Converse com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante este período.

Condução de veículos e utilização de máquinas

AYVAKYT pode causar sintomas que afetam a sua capacidade de concentração e de reação (ver secção 4). Por conseguinte, AYVAKYT pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar

máquinas. Tome especial cuidado ao conduzir um carro ou operar máquinas se tiver estes efeitos indesejáveis.

AYVAKYT contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar AYVAKYT

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que dosagem de AYVAKYT utilizar

A dose recomendada de AYVAKYT dependerá da sua doença – ver abaixo.

AYVAKYT está disponível em comprimidos com dosagens diferentes. As dosagens são de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. O seu médico aconselhá-lo(a)-á relativamente à dosagem e número de comprimidos que deve tomar:

Tratamento de GIST

A dose recomendada é de 300 mg por via oral uma vez por dia.

Se sentir efeitos indesejáveis, o seu médico pode alterar a sua dose, parar temporariamente ou interromper definitivamente o tratamento. Não altere a sua dose nem deixe de tomar AYVAKYT a menos que o médico lhe diga para o fazer.

Engolir o(s) comprimido(s) AYVAKYT inteiro(s) com um copo de água, de estômago vazio. Não coma durante pelo menos 2 horas antes e pelo menos 1 hora depois de tomar AYVAKYT.

Se vomitar depois de tomar uma dose de AYVAKYT, não tome uma dose extra. Tome a sua dose seguinte à hora habitual.

Se tomar mais AYVAKYT do que deveria

Se tiver tomado acidentalmente demasiados comprimidos, fale imediatamente com o seu médico. Pode necessitar de ajuda médica.

Caso se tenha esquecido de tomar AYVAKYT

Se falhar uma dose de AYVAKYT, tome-a assim que se lembrar a menos que a dose seguinte seja dentro de 8 horas. Tome a dose seguinte à sua hora habitual.

Não tome duas doses nessas 8 horas para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis mais graves

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes (consulte também a secção 2):

- dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave, fraqueza grave de um lado do seu corpo (sinais de hemorragia no cérebro)
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (sinais de um efeito cognitivo)

Outros efeitos indesejáveis podem incluir

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diminuição do apetite

- perda de memória, alterações na memória ou confusão (efeitos cognitivos)
- tonturas
- paladar alterado
- aumento da produção de lágrimas
- dor abdominal (barriga)
- náuseas, esforço para vomitar e vômitos
- diarreia
- secura que afeta os olhos, lábios, boca e pele
- azia
- alteração na cor do cabelo
- erupção na pele
- inchaço (p. ex., pés, tornozelos, rosto, olhos, articulações)
- cansaço
- análises ao sangue que mostram diminuição nos glóbulos vermelhos (anemia) e glóbulos brancos
- análises ao sangue que mostram um aumento de stress no fígado e elevados níveis de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- olhos vermelhos ou dolorosos, visão desfocada
- desidratação
- quantidade baixa de albumina no sangue
- depressão
- ansiedade
- dificuldade em dormir (insónia)
- hemorragia no cérebro
- sensação diminuída, dormência, formiguelo ou sensibilidade aumentada à dor nos braços e pernas
- sentir-se fraco ou anormalmente sonolento
- voz rouca ou perturbação na fala
- perturbações dos movimentos
- dor de cabeça
- tremores
- sangramento nos olhos
- aumento da sensibilidade à luz
- aumento da tensão arterial
- falta de ar
- nariz entupido
- tosse, incluindo tosse com expectoração
- sangramento gastrointestinal
- aumento de líquido no abdómen
- obstipação (prisão de ventre), flatulência (gases)
- dificuldade em engolir
- boca, lábios ou língua dolorosos, aftas
- aumento na produção de saliva
- pele vermelha ou comichão na pele
- descoloração da pele
- queda de cabelo
- dor
- espasmos musculares
- sangue na urina
- febre ou sensação de desconforto geral
- alterações na atividade elétrica do coração
- perda ou aumento de peso
- análises ao sangue que mostram diminuição das plaquetas sanguíneas, normalmente associada a facilidade em sofrer nódos negras ou hemorragias

- análises ao sangue que mostram quantidades alteradas de minerais no sangue
- análises ao sangue que mostram diminuição da função renal
- análises ao sangue que mostram um aumento da muscular degradação dos músculos

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- sangramento do tumor
- líquido em volta do coração
- sangramento do fígado

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar AYVAKYT

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que o frasco está danificado ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de AYVAKYT

- A substância ativa é o avapritinib. Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de avapritinib.
- Os outros excipientes são:
 - O núcleo do comprimido contém: celulose microcristalina, copovidona, croscarmelose sódica e estearato de magnésio (ver secção 2 "AYVAKYT contém sódio").
 - O revestimento do comprimido contém: talco, macrogol 3350, poli(álcool vinílico) e dióxido de titânio (E171).
 - A tinta de impressão contém: Solução de goma-laca 45% (20% esterificada) em etanol,, Azul brilhante FCF (E133), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro negro (E172) e propilenoglicol.

Qual o aspeto de AYVAKYT e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película AYVAKYT 300 mg são comprimidos ovais, brancos, de 18 mm de comprimento e 9 mm de largura, impressos com tinta azul "BLU" de um lado e "300" no outro.

AYVAKYT é fornecido num frasco contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém um frasco.

Mantenha o recipiente com dessecante dentro do frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amesterdão
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS À AO PEDIDO PARA A PROTEÇÃO DA
COMERCIALIZAÇÃO DURANTE UM ANO APRESENTADOS(AS) PELA AGÊNCIA
EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **proteção da comercialização durante um ano**

O CHMP reviu os dados apresentados pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado, tendo em consideração as disposições da alínea 11 do artigo 14.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004, e considera que a nova indicação terapêutica oferece um benefício clínico significativo em comparação com as terapias existentes, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.