

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

AYVAKYT 25 mg filmsko obložene tablete  
AYVAKYT 50 mg filmsko obložene tablete  
AYVAKYT 100 mg filmsko obložene tablete  
AYVAKYT 200 mg filmsko obložene tablete  
AYVAKYT 300 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### AYVAKYT 25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg avapritiniba.

### AYVAKYT 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg avapritiniba.

### AYVAKYT 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg avapritiniba.

### AYVAKYT 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg avapritiniba.

### AYVAKYT 300 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg avapritiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

### AYVAKYT 25 mg filmsko obložene tablete

Okrogla, bela filmsko obložena tableta premera 5 mm, z vtisnjenim besedilom. Na eni strani je napisano „BLU“ in na drugi „25“.

### AYVAKYT 50 mg filmsko obložene tablete

Okrogla, bela filmsko obložena tableta premera 6 mm, z vtisnjenim besedilom. Na eni strani je napisano „BLU“ in na drugi „50“.

### AYVAKYT 100 mg filmsko obložene tablete

Okrogla, bela filmsko obložena tableta premera 9 mm, z modrim napisom „BLU“ na eni strani in „100“ na drugi.

### AYVAKYT 200 mg filmsko obložene tablete

Ovalna, bela filmsko obložena tableta dolžine 16 mm in širine 8 mm, z modrim napisom „BLU“ na eni strani in „200“ na drugi.

### AYVAKYT 300 mg filmsko obložene tablete

Ovalna, bela filmsko obložena tableta dolžine 18 mm in širine 9 mm, z modrim od napisom „BLU“ na eni strani in „300“ na drugi.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Neresektabilni ali metastatski gastrointestinalni stromalni tumor (GIST)

Zdravilo AYVAKYT je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnimi ali metastatskimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST) z mutacijo D842V receptorjev za rastni faktor iz trombocitov alfa (PDGFRA, Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha)

#### Napredovala sistemska mastocitoza (AdvSM, advanced systemic mastocytosis)

Zdravilo AYVAKYT je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z agresivno sistemska mastocitozo (ASM), sistemska mastocitozo s pridruženo hematološko neoplazmo (SM-AHN, systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm) ali levkemijo mastocitov (MCL, mast cell leukaemia) po vsaj eni sistemski terapiji.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka.

#### Odmerjanje za GIST

Priporočeni začetni odmerek avapritiniba za GIST je 300 mg peroralno enkrat na dan na prazen želodec (glejte Način uporabe). Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje ali se pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Izbira bolnikov za zdravljenje neresektabilnega ali metastatskega GIST, ki vsebuje mutacijo PDGFRA D842V, mora temeljiti na potrjeni testni metodi.

Obvezno se je treba izogibati sočasni uporabi avapritiniba z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A. Če se sočasni uporabi z zmernim zaviralcem CYP3A ni mogoče izogniti, je treba začetni odmerek avapritiniba zmanjšati s 300 mg na 100 mg peroralno enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

#### Odmerjanje za AdvSM

Priporočeni začetni odmerek avapritiniba za AdvSM je 200 mg peroralno enkrat na dan, na prazen želodec (glejte Način uporabe). Ta odmerek 200 mg enkrat na dan je tudi največji priporočeni odmerek, ki ga pri bolnikih z AdvSM ni dovoljeno preseči. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje ali se pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Zdravljenje z avapritinibom ni priporočljivo pri bolnikih s številom trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$  (glejte preglednico 2 in poglavje 4.4).

Obvezno se je treba izogibati sočasni uporabi avapritiniba z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A. Če se sočasni uporabi z zmernim zaviralcem CYP3A ni mogoče izogniti, je treba začetni odmerek avapritiniba zmanjšati z 200 mg na 50 mg peroralno enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

#### Prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov

Za obvladovanje neželenih učinkov lahko na podlagi resnosti in klinične slike razmislite o prekinitvi zdravljenja z zmanjšanjem odmerka ali brez.

Odmerek je treba prilagoditi glede na varnost in prenašanje.

Priporočena zmanjšanja odmerka in prilagoditve zaradi neželenih učinkov so navedene v preglednicah 1 in 2.

#### **Preglednica 1. Priporočena zmanjšanja odmerka zdravila AYVAKYT zaradi neželenih učinkov**

Zmanjšanje odmerka	GIST (začetni odmerek 300 mg)	AdvSM (začetni odmerek 200 mg)
Prvo	200 mg enkrat na dan	100 mg enkrat na dan
Drugo	100 mg enkrat na dan	50 mg enkrat na dan
Tretje	-	25 mg enkrat na dan

#### **Preglednica 2. Priporočene prilagoditve odmerka zdravila AYVAKYT zaradi neželenih učinkov**

Neželeni učinek	Resnost*	Prilagoditev odmerjanja
<b>Bolniki z GIST ali AdvSM</b>		
<b>Intrakranialna krvavitev</b> (glejte poglavje 4.4)	Vse stopnje	Trajno ukinite zdravilo AYVAKYT.
<b>Kognitivni učinki**</b> (glejte poglavje 4.4)	1. stopnja	Nadaljujte z enakim odmerkom, odmerek zmanjšajte ali dajanje prekinite do izboljšanja na izhodiščno vrednost ali dokler dogodek ne izzveni. Nadaljujte z enakim odmerkom ali zmanjšanim odmerkom.
	2. stopnja ali 3. stopnja	Zdravljenje prekinite do izboljšanja na izhodiščno vrednost ali 1. stopnjo ali dokler dogodek ne izzveni. Nadaljujte z enakim odmerkom ali zmanjšanim odmerkom.
	4. stopnja	Trajno ukinite zdravilo AYVAKYT.
<b>Drugo</b> (glejte tudi poglavje 4.4 in poglavje 4.8)	3. stopnja ali 4. stopnja	Zdravljenje prekinite do izboljšanja na 2. ali stopnjo ali manj. Če je treba, nadaljujte z enakim ali zmanjšanim odmerkom.

<b>Bolniki z AdvSM</b>		
<b>Trombocitopenija</b> (glejte poglavje 4.4)	Manj kot $50 \times 10^9/l$	Zdravljenje prekinite, dokler ni število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ , nato pa nadaljujte z zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 1). Če se število trombocitov ne dvigne nad $50 \times 10^9/l$ , razmislite o trombocitni podpori.

\* Resnost neželenih učinkov, ocenjena po merilih za poenoteno terminologijo neželenih učinkov (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) Nacionalnega inštituta za raka (NCI, National Cancer Institute), različici 4.03 in 5.0.

\*\* Neželeni učinki, ki vplivajo na vsakodnevna opravila (ADL, Activities of Daily Living), za neželene učinke 2. ali višje stopnje

### Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek avapritiniba, mora izpuščeni odmerek nadomestiti, razen če je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 8 ur (glejte Način uporabe). Če bolnik odmerka ni vzel vsaj 8 ur pred naslednjim odmerkom, je treba odmerek izpustiti, bolnik pa mora nadaljevati z zdravljenjem z naslednjim načrtovanim odmerkom.

Če se po zaužitju odmerka avapritiniba pojavi bruhanje, bolnik ne sme vzeti dodatnega odmerka, ampak nadaljevati z naslednjim načrtovanim odmerkom.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši*

Za bolnike, stare 65 let in več, ni potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Prilagoditev odmerka ni potrebna za bolnike z blago okvaro jeter (vrednost skupnega bilirubina znotraj zgornje meje normalne vrednosti [ZMN] in vrednost aspartat aminotransferaze (AST)  $> ZMN$  ali vrednost celokupnega bilirubina več kot 1- do 1,5-kratnik ZMN in katera koli vrednost AST) in za bolnike z zmerno okvaro jeter (vrednost celokupnega bilirubina  $> 1,5-$  do 3,0-kratnik ZMN in katera koli vrednost AST). Avapritiniba niso preučevali pri osebah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu), zato uporabe pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni mogoče priporočiti (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Prilagoditev odmerka ni potrebna za bolnike z blago in zmerno okvaro ledvic [očistek kreatinina (CLcr) 30–89 ml/min po oceni Cockcroft-Gault]. Avapritiniba niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (vrednost CLcr 15–29 ml/min) ali ledvično boleznijo v končni fazi (vrednost CLcr 15 ml/min), zato uporabe pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali ledvično boleznijo v končni fazi ni mogoče priporočiti (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila AYVAKYT pri otrocih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Zdravilo AYVAKYT je za peroralno uporabo.

Tablete je treba vzeti na prazen želodec vsaj 1 uro pred obrokom ali vsaj 2 uri po njem (glejte poglavje 5.2).

Bolnik mora tablete pogoltniti cele s kozarcem vode.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Krvavitve

Avapritinib je bil pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST in AdvSM povezan s povečano incidenco hemoragičnih neželenih učinkov, vključno z resnimi in hudimi neželenimi učinki, kot so krvavitve v prebavilih in intrakranialne krvavitve pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST in AdvSM. Krvavitve v prebavilih so bile najpogosteje poročani hemoragični neželeni učinek pri zdravljenju bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim GIST z avapritinibom, pojavile pa so se tudi krvavitve v jetrih in krvavitve v tumorjih (glejte poglavje 4.8).

Rutinski nadzor hemoragičnih neželenih učinkov mora vključevati telesne preglede. Hkrati je treba tudi spremljati kompletno krvno sliko, vključno s trombociti, in koagulacijske parametre, zlasti pri bolnikih z boleznimi, zaradi katerih so nagnjeni h krvavitvam, in bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulantami (npr. varfarin in fenpropakoumon) ali drugimi sočasnimi zdravili, ki povečajo tveganje za krvavitve.

#### Intrakranialne krvavitve

Pri bolnikih, ki so prejeli avapritinib, so se pojavili neželeni učinki intrakranialne krvavitve.

Pred uvedbo avapritiniba je treba o tveganju za intrakranialno krvavitev skrbno razmisliti pri bolnikih s potencialno povečanim tveganjem, vključno s tistimi s trombocitopenijo, vaskularno anevrizmo ali pri bolnikih z anamnezo intrakranialne krvavitve ali možganske kapi v predhodnem letu.

Bolniki, ki imajo med zdravljenjem z avapritinibom klinično pomembne nevrološke znake in simptome (npr. hud glavobol, težave z vidom, zaspanost in/ali žariščna šibkost), morajo zdravljenje z avapritinibom prekiniti in o tem takoj obvestiti svojega zdravstvenega delavca. Na podlagi resnosti in klinične slike se lahko po presoji zdravnika opravi slikanje možganov z magnetno resonanco (MR) ali računalniško tomografijo (CT).

Pri bolnikih z opaženo intrakranialno krvavitvijo med zdravljenjem z avapritinibom je treba avapritinib trajno ukiniti ne glede na stopnjo resnosti (glejte poglavje 4.2).

#### *Neresektabilni ali metastatski GIST*

Pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST, ki so prejeli avapritinib, so poročali o intrakranialni krvavitvi kot o resnem neželenem učinku (glejte poglavje 4.8). Točen mehanizem ni znan.

Pri bolnikih z metastazami v možganih ni izkušenj iz kliničnih študij z avapritinibom.

#### *Napredovala sistemska mastocitoza*

Pri bolnikih z AdvSM, ki so prejeli avapritinib, so poročali o resnih neželenih učinkih intrakranialne krvavitve (glejte poglavje 4.8). Natančen mehanizem ni znan. Incidenca intrakranialnih krvavitev je bila večja pri bolnikih s številom trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$  in pri bolnikih z začetnim odmerkom  $\geq 300$  mg.

Ob upoštevanju zgornjega je treba pred začetkom zdravljenja opraviti preiskavo števila trombocitov. Uporaba avapritiniba ni priporočljiva pri bolnikih s številom trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$ . Po začetku zdravljenja je treba pregled števila trombocitov izvajati vsaka 2 tedna prvih 8 tednov, ne glede na izhodiščno število trombocitov. Po 8 tednih zdravljenja je treba število trombocitov spremljati vsaka 2 tedna (ali pogosteje, kot je klinično indicirano), če so vrednosti manjše od  $75 \times 10^9/l$ , vsake 4 tedne,

če so vrednosti med  $75$  in  $100 \times 10^9/l$ , in kot je klinično indicirano. če so vrednosti večje od  $100 \times 10^9/l$ .

Število trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$  je treba obvladovati z začasno prekinitvijo uporabe avapritiniba. Morda bo potrebna trombocitna podpora, zato je treba upoštevati priporočeno prilagoditev odmerka v preglednici 2 (glejte poglavje 4.2). V kliničnih študijah je bila trombocitopenija z zmanjšanjem ali prekinitvijo odmerjanja avapritiniba na splošno reverzibilna. Največji odmerek za bolnike z AdvSM ne sme presegati  $200$  mg enkrat na dan.

### Kognitivni učinki

Pri bolnikih, ki prejemajo avapritinib, se lahko pojavijo kognitivni učinki, kot so poslabšanje spomina, kognitivne motnje, stanje zmedenosti in encefalopatija (glejte poglavje 4.8). Mehanizem kognitivnih učinkov ni znan.

Priporoča se klinično spremljanje bolnikov glede znakov in simptomov kognitivnih dogodkov, kot so nov pojav ali poslabšanje pozabljivosti, zmedenost in/ali težave s kognitivno funkcijo. Bolniki morajo takoj obvestiti zdravstvenega delavca, če se pojavijo novi kognitivni simptomi ali poslabšajo obstoječi.

Pri bolnikih z opaženimi kognitivnimi učinki, povezanimi z zdravljenjem z avapritinibom, je treba upoštevati priporočilo za spremembo odmerka v preglednici 2 (glejte poglavje 4.2). Zmanjševanja odmerka ali prekinitvev odmerjanja je v kliničnih študijah privedlo do izboljšanja kognitivnih učinkov stopnje  $\geq 2$  v primerjavi s stanjem brez ukrepanja.

### Zadrževanje vode

Pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST, ki so jemali avapritinib, so poročali o primerih zadrževanja vode, vključno s hudimi primeri lokaliziranega edema (edem obraza, periorbitalni edem, periferni edem in/ali plevralni izliv) ali primeri generaliziranih edemov, s kategorijami pogostnosti najmanj ‚pogosti‘. O drugih lokaliziranih edemih (edem grla in/ali perikardialni izliv) so poročali ‚občasno‘ (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z AdvSM so opazili lokaliziran (obrazni, periorbitalni, periferni, pljučni edem, perikardialni in/ali plevralni izliv) ali generaliziran edem in ascites s kategorijo pogostnosti, ki je najmanj pogosta (glejte poglavje 4.8). Občasno so poročali o drugih lokaliziranih edemih (edem grla).

Zato je priporočljivo, da se bolnike spremlja glede teh neželenih učinkov, vključno z redno oceno telesne mase in respiratornih simptomov. Primere nepričakovanega hitrega povečanja telesne mase ali respiratornih simptomov, ki kažejo na zadrževanje vode, je treba natančno proučiti in bolnikom zagotoviti ustrezno podporno oskrbo ter terapevtske ukrepe, kot je dajanje diuretikov. Pri bolnikih z ascitesom je priporočljivo oceniti etiologijo ascitesa.

### Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST in AdvSM, ki so v kliničnih študijah prejeli avapritinib, so opazili podaljševanje intervala QT. Podaljšanje intervala QT lahko povzroči povečano tveganje za ventrikularne aritmije, vključno s Torsade de pointes.

Pri bolnikih, pri katerih je bilo že opaženo podaljšanje intervala QT ali pri katerih obstaja nevarnost zanj (npr. zaradi sočasnih zdravil, obstoječe srčne bolezni in/ali motenj elektrolitov), je treba avapritinib uporabljati previdno. Sočasnemu dajanju močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi povečanega tveganja za neželene učinke, vključno s podaljšanjem intervala QT in s tem povezanimi aritmijami (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi zmernih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, za navodilo glede prilagajanja odmerka glejte poglavje 4.2.

V primeru sočasnega jemanja avapritiniba in zdravil, ki lahko podaljšajo interval QT, je treba razmisliti o oceni intervala QT s pomočjo elektrokardiograma (EKG).

## Bolezni prebavil

Driska, navzea in bruhanje so najpogosteje poročani gastrointestinalni neželeni učinki pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST in AdvSM (glejte poglavje 4.8). Bolnike, ki imajo drisko, navzeo in bruhanje, je treba pregledati, da se izključi etiologija, povezana z boleznijo. Podporna oskrba gastrointestinalnih neželenih učinkov, ki zahtevajo zdravljenje, lahko vključuje antiemetike, zdravila proti driski in antacide.

Skrbno je treba spremljati stanje hidracije bolnikov, pri katerih so se pojavili gastrointestinalni neželeni učinki, in jih zdraviti skladno s standardno klinično prakso.

## Laboratorijske preiskave

Zdravljenje z avapritinibom pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST in AdvSM je povezano z anemijo, nevtropenijo in/ali trombocitopenijo. Med zdravljenjem z avapritinibom je treba redno pregledati celotno krvno sliko. Glejte tudi intrakranialne krvavitve zgoraj v tem poglavju in v poglavju 4.8.

Zdravljenje z avapritinibom pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST in AdvSM je povezano z zvišanjem vrednosti bilirubina in jetrnih transaminaz (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki prejemajo avapritinib, je treba redno spremljati delovanje jeter (vrednost transaminaz in bilirubina).

## Zaviralci in induktorji CYP3A4

Obvezno se je treba izogibati sočasni uporabi z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A, saj lahko povečajo koncentracijo avapritiniba v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Izogibati se je treba sočasni uporabi z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A, saj lahko zmanjšajo koncentracijo avapritiniba v plazmi (glejte poglavje 4.5).

## Preobčutljivost na svetlobo

Zaradi fototoksičnosti, povezane z zdravljenjem z avapritinibom, se je obvezno treba izpostavljenosti neposredni sončni svetlobi izogibati ali jo zmanjšati na najmanjšo mero. Bolnike je treba poučiti, naj obvezno uporabljajo ukrepe, kot so zaščitna oblačila in kreme za sončenje z visokim faktorjem zaščite.

## Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Učinkovine, ki lahko vplivajo na avapritiniba

#### *Močni in zmerni zaviralci CYP3A*

Sočasna uporaba avapritiniba z močnim zaviralcem CYP3A je povečala koncentracije avapritiniba v plazmi in lahko povzroči povečane neželene učinke. Sočasna uporaba itrakonazola (200 mg dvakrat na dan na 1. dan, nato pa 200 mg enkrat na dan 13 dni) z enkratnim odmerkom avapritiniba 200 mg na 4. dan je pri zdravih osebah povečala vrednost  $C_{max}$  avapritiniba za 1,4-krat in vrednost  $AUC_{0-inf}$  za 4,2-krat, relativno glede na 200-mg odmerek avapritiniba, ki je bil uporabljen sam.

Sočasni uporabi avapritiniba z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A (kot so protiglivična zdravila, vključno s ketokonazolom, itrakonazolom, posakonazolom, vorikonazolom; nekateri makrolidi, kot so eritromicin, klaritromicin in telitromicin; učinkovine za zdravljenje okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti/sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti (HIV/AIDS), na primer kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir in sakvinavir; ter konivaptan za zdravljenje hiponatriemije in boceprevir za zdravljenje hepatitisa), vključno z grenivko ali grenivkinim sokom, se



je treba izogibati. Če se sočasni uporabi z zmernim zaviralcem CYP3A ni mogoče izogniti, je treba začetni odmerek zdravila AYVAKYT zmanjšati s 300 mg na 100 mg peroralno enkrat na dan za bolnike z G1S1T in z 200 mg na 50 mg peroralno enkrat na dan za bolnike z AdvSM (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Močni in zmerni induktorji CYP3A*

Sočasna uporaba avapritiniba z močnim induktorjem CYP3A zmanjšana koncentracije avapritiniba v plazmi in lahko povzroči zmanjšano učinkovitost avapritiniba. Sočasna uporaba rifampicina (600 mg dvakrat na dan 18 dni) z enkratnim odmerkom avapritiniba 400 mg na 9. dan je pri zdravih preiskovancih zmanjšala vrednost  $C_{max}$  avapritiniba za 74 % in vrednost  $AUC_{0-inf}$  za 92 %, relativno glede na 400-mg odmerek avapritiniba, ki je bil uporabljen v monoterapiji.

Treba se je izogibati sočasni uporabi avapritiniba z močnimi in zmernimi induktorji CYP3A (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenitoin, primidon, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, dabrafenib, nafcilin ali *Hypericum perforatum* (šentjanževka)).

#### Učinek avapritiniba na druge učinkovine

Študije *in vitro* so pokazale, da je avapritinib neposreden zaviralec CYP3A in časovno odvisen zaviralec CYP3A. Zato lahko avapritinib poveča plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati CYP3A.

Študije *in vitro* so pokazale, da je avapritinib induktor CYP3A. Zato lahko avapritinib zmanjša plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati CYP3A.

Pri sočasni uporabi avapritiniba s substrati CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom je obvezno potrebna previdnost, saj se lahko spremenijo njihove koncentracije v plazmi.

Avapritinib je *in vitro* zaviralec P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K in BSEP. Zato bi lahko avapritinib spremenil koncentracije sočasno uporabljenih substratov teh prenašalcev.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba obvezno povedati, da lahko avapritinib povzroči poškodbe ploda (glejte poglavje 5.3).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom AYVAKYT je treba obvezno pri ženski preveriti, ali je noseča.

Ženske v rodni dobi in moški s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom AYVAKYT in še vsaj 1 mesec po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Bolnicam je treba obvezno svetovati, naj se takoj obrnejo na svojega zdravstvenega delavca, če med jemanjem zdravila AYVAKYT zanosijo ali če sumijo, da so zanosile.

### Nosečnost

Podatkov o uporabi avapritiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila AYVAKYT ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Pri uporabi zdravila AYVAKYT med nosečnostjo ali če bolnica med jemanjem zdravila AYVAKYT zanosijo, jo je treba obvezno obvestiti o možnih tveganjih za plod.

## Dojenje

Ni znano, ali se avapritinib oziroma njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom AYVAKYT in še 2 tedna po zadnjem odmerku je treba obvezno prenehati z dojenjem.

## Plodnost

Podatkov o učinku zdravila AYVACYT na plodnost pri človeku ni. V študiji plodnosti pri podganah niso opazili pomembnih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo AYVAKYT lahko povzroči neželene učinke, kot so kognitivni učinki, ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Bolnike je treba opozoriti na to, da lahko neželeni učinki vplivajo na njihovo sposobnost koncentracije in reagiranja. Bolniki, pri katerih se tovrstni neželeni učinki pojavijo, morajo biti pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev posebej previdni.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Podatkovna baza o varnosti vključuje skupno 585 bolnikov z GIST (vsi odmerki), od tega jih je 550 prejelo avapritinib z začetnim odmerkom 300 mg ali 400 mg, ter 193 bolnikov, vključenih v študije za AdvSM (vsi odmerki), od tega je 126 bolnikov prejelo avapritinib v začetnem odmerku 200 mg, glejte poglavje 5.1.

#### *Neresektabilen ali metastatski GIST*

Najpogostejši poročani neželeni učinki katere koli stopnje med zdravljenjem z avapritiniba v začetnem odmerku 300 mg ali 400 mg so bili navzea (45 %), utrujenost (40 %), anemija (39 %), periorbitalni edem (33 %), edem obraza (27 %), hiperbilirubinemija (28 %), driska (26 %), bruhanje (24 %), periferni edem (23 %), povečano solzenje (22 %), zmanjšan apetit (21 %) in poslabšanje spomina (20 %).

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 23 % bolnikov, ki so prejeli avapritinib. Najpogostejša resna neželena učinka med zdravljenjem z avapritinibom sta bila anemija (6 %) in plevralni izliv (1 %).

Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili do trajne prekinitve zdravljenja, so bili utrujenost, encefalopatija in intrakranialna krvavitev (vsak po < 1 %). Neželeni učinki, ki so povzročili zmanjšanje odmerka, so vključevali anemijo, utrujenost, znižanje vrednosti nevtrofilcev, zvišanje vrednosti bilirubina v krvi, poslabšanja spomina, kognitivne motnje, periorbitalni edem, navzeo in edem obraza.

#### *Napredovala sistemska mastocitoza*

Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje med zdravljenjem z avapritiniba v začetnem odmerku 200 mg so bili periorbitalni edem (38 %), trombocitopenija (37 %), periferni edem (33 %) in anemija (22 %).

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 12 % bolnikov, ki so prejeli avapritinib. Najpogostejši resni neželeni učinki med zdravljenjem z avapritinibom so bili subduralni hematomi (2 %), anemija (2 %) in krvavitev (2 %).

Med bolniki z AdvSM, zdravljenimi z 200 mg, jih je 7,1 % imelo neželene učinke, ki so privedli do trajne prekinitve zdravljenja. Pri dveh bolnikih (1,6 %) se je pojavil subduralni hematoma. Kognitivna motnja, depresivno razpoloženje, driska, motnje pozornosti, znižan hemoglobin, spremembe barve las, zmanjšan libido, navzea, nevtropenija, prezgodnja menopavza in trombocitopenija so se pojavili pri enem bolniku (po 0,8 %). Neželeni učinki, ki so privedli do zmanjšanja odmerka, so vključevali trombocitopenijo, nevtropenijo, periorbitalni edem, kognitivne motnje, periferni edem, zmanjšano število trombocitov, zmanjšano število nevtrofilcev, anemijo, astenijo, utrujenost, artralgijsko, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zvišanje bilirubina v krvi in zmanjšano število belih krvničk.

#### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri  $\geq 1$  % bolnikov z GIST, so spodaj navedeni po sistemu MedDRA in pogostnosti (preglednica 3), razen neželenih učinkov, navedenih v poglavju 4.4., ki so vključeni ne glede na njihovo pogostnost. Pri bolnikih z AdvSM so neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri  $\geq 3$  % bolnikov, navedeni spodaj (preglednica 4).

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) ali zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### Neresektabilen ali metastatski GIST

**Preglednica 3. Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri bolnikih neresektabilnim ali metastatskim GIST, zdravljenih z avapritiniba**

Organski sistem/ kategorija pogostnosti	Neželeni učinki	Vse stopnje %	$\geq 3$ . stopnje %
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>			
pogosti	konjunktivitis	2,0	-
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>			
občasni	krvavitev tumorja	0,2	0,2
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			
zelo pogosti	anemija	39,6	20,4
	zmanjšano število belih krvničk	14,0	3,1
	zmanjšano število nevtrofilcev	15,8	8,9
pogosti	trombocitopenija <sup>4</sup>	8,4	0,9
	zmanjšano število limfocitov	4,7	2,2
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			
zelo pogosti	zmanjšan tek	21,1	0,5
pogosti	hipofosfatemija	8,9	2,5
	hipokaliemija	6,0	0,9
	hipomagneziemija	3,8	0,4
	hiponatriemija	1,3	0,7
	dehidracija	1,8	0,5
	hipoalbuminemija	2,4	-
	hipokalciemija	2,2	0,4
<b>Psihiatrične motnje</b>			
pogosti	stanje zmedenosti	4,7	0,5
	depresija	4,2	0,4
	anksioznost	1,8	-
	nespečnost	3,8	-
<b>Bolezni živčevja</b>			
zelo pogosti	poslabšanje spomina	22,7	0,9
	kognitivna motnja	11,8	0,9

<b>Organski sistem/ kategorija pogostnosti</b>	<b>Neželeni učinki</b>	<b>Vse stopnje %</b>	<b>≥3. stopnje %</b>
	omotica	10,5	0,2
	vpliv na okus	12,7	-
pogosti	intrakranialna krvavitev <sup>1</sup>	1,6	1,1
	duševna motnja <sup>2</sup>	5,6	0,7
	periferna nevropatija	8,5	0,4
	somnolenca	1,8	-
	afazija	1,8	-
	hipokinezija	1,3	0,2
	glavobol	8,0	0,2
	motnje ravnotežja	1,6	-
	motnje govora	4,5	-
	tremor	2,2	0,2
občasni	encefalopatija	0,9	0,5
<b>Očesne bolezni</b>			
zelo pogosti	povečano solzenje	22,2	-
pogosti	očesna krvavitev <sup>3</sup>	1,1	-
	zamegljen vid	2,9	-
	veznična krvavitev	2,4	-
	fotofobija	1,6	-
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			
pogosti	vrtočlavica	2,4	-
<b>Srčne bolezni</b>			
občasni	perikardialni izliv	0,9	0,2
<b>Žilne bolezni</b>			
pogosti	hipertenzija	3,3	1,1
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			
pogosti	plevralni izliv	6,0	0,9
	dispneja	6,0	0,7
	kongestija nosu	1,5	-
	kašelj	2,2	-
<b>Bolezni prebavil</b>			
zelo pogosti	abdominalne bolečine	10,9	1,1
	bruhanje	24,2	0,7
	driska	26,4	2,7
	navzea	45,1	1,5
	suhost	10,9	0,2
	gastroezofagealna refluksna bolezen	12,9	0,5
pogosti	gastrointestinalna krvavitev <sup>4</sup>	2,2	1,6
	ascites	7,5	1,3
	zaprtost	5,8	-
	disfagija	2,4	0,4
	stomatitis	2,4	-
	flatulenca	1,6	-
	hipersekcija slin	1,5	-
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			
zelo pogosti	hiperbilirubinemija	27,5	5,8
občasni	krvavitev v jetrih	0,2	0,2
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			
zelo pogosti	spremenjena barva las	15,3	0,2
	izpuščaj	12,7	1,6

<b>Organski sistem/ kategorija pogostnosti</b>	<b>Neželeni učinki</b>	<b>Vse stopnje %</b>	<b>≥3. stopnje %</b>
pogosti	sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije	1,3	1,6
	preobčutljivost na svetlobo	1,1	-
	kožna hipopigmentacija	1,1	-
	pruritus	2,9	-
	alopecija	9,6	-
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			
pogosti	mialgija	2,0	-
	artralgija	1,8	-
	bolečine v hrbtu	1,1	-
	mišični krči	1,6	-
<b>Bolezni sečil</b>			
pogosti	akutna poškodba ledvic	2,0	0,9
	povečana koncentracija kreatinina v krvi	4,4	-
	hematurija	1,1	-
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			
zelo pogosti	edem <sup>5</sup>	70,2	4,7
	utrujenost	39,6	5,3
pogosti	astenija	7,8	1,6
	pireksija	1,8	0,2
	splošno slabo počutje	2,5	0,2
	občutek mraza	2,9	-
<b>Preiskave</b>			
zelo pogosti	zvišana vrednost transaminaz	12,4	0,9
pogosti	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu	2,0	0,2
	zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi	3,3	0,4
	zmanjšanje telesne mase	7,5	0,2
	povečanje telesne mase	4,7	-
	zvišana vrednost laktat-dehidrogenaze v krvi	1,3	-

<sup>1</sup> intrakranialna krvavitev (vključno z možgansko krvavitvijo, intrakranialno krvavitvijo, subduralnim hematomom, možganskim hematomom)

<sup>2</sup> duševna motnja (vključno z motnjami pozornosti, duševno motnjo, spremembami duševnega stanja, demenco)

<sup>3</sup> očesna krvavitev (vključno z očesno krvavitvijo, krvavitvijo v mrežnico, krvavitvijo v steklovino)

<sup>4</sup> gastrointestinalne krvavitve (vključno s krvavitvami v želodcu, gastrointestinalnimi krvavitvami, krvavitvami v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta, rektalno krvavitvijo, meleno)

<sup>5</sup> edem (vključno s periorbitalnim edemom, perifernim edemom, obraznim edemom, edemom vek, zastajanjem tekočine, generaliziranim edemom, orbitalnim edemom, očesnim edemom, edemom, perifernim otekanjem, otekanjem obraza, otekanjem očes, edemom veznice, laringealnim edemom, lokaliziranim edemom, otekanjem ustnic)

-: o neželenih učinkih ≥ 3. stopnje niso poročali

#### Napredovala sistemska mastocitoza

**Preglednica 4 Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri bolnikih z napredovalo sistemsko mastocitozo, zdravljenih z avapritiniba z začetnim odmerkom 200 mg**

<b>Organski sistem /kategorija pogostnosti</b>	<b>Neželeni učinki</b>	<b>Vse stopnje %</b>	<b>Stopnje ≥ 3 %</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			
zelo pogosti	trombocitopenija*	46,8	23,0

<b>Organski sistem /kategorija pogostnosti</b>	<b>Neželeni učinki</b>	<b>Vse stopnje %</b>	<b>Stopnje <math>\geq 3</math> %</b>
	anemija*	23,0	11,9
	nevtropenija*	21,4	19,0
Pogosti	levkopenija*	8,7	2,4
<b>Psihiatrične motnje</b>			
pogosti	stanje zmedenosti	1,6	-
<b>Bolezni živčevja</b>			
zelo pogosti	učinek na okus*	15,9	0,8
	kognitivna motnja	11,9	1,6
pogosti	glavobol	7,9	-
	poslabšanje spomina*	5,6	-
	omotica	5,6	-
	periferna nevropatija <sup>1</sup>	4,8	-
	intrakranialna krvavitev <sup>2</sup>	2,4	0,8
<b>Očesne bolezni</b>			
pogosti	obilnejše solzenje	6,3	-
<b>Srčne bolezni</b>			
občasni	perikardni izliv	0,8	-
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			
pogosti	epistaksa	5,6	-
	plevralni izliv	2,4	-
<b>Bolezni prebavil</b>			
zelo pogosti	driska	14,3	1,6
	navzea	12,7	-
pogosti	bruhanje*	8,7	0,8
	gastroezofagealna refluksna bolezen*	4,8	-
	ascites*	4,0	0,8
	suhost*	4,0	-
	konstipacija	3,2	-
	bolečine v trebuhu*	3,2	-
	krvavitev v prebavila <sup>3</sup>	2,4	1,6
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			
pogosti	hiperbilirubinemija*	7,9	0,8
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			
zelo pogosti	spremenjena barva las	15,1	-
pogosti	izpuščaj*	7,9	0,8
	alopecija	7,1	-
občasni	fotosenzitivne reakcije	0,8	-
<b>Bolezni sečil</b>			
občasni	akutna poškodba ledvic*	0,8	-
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			
pogosti	artralgija	4,8	0,8
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			
zelo pogosti	edem <sup>4</sup>	69,8	4,8
	utrujenost*	18,3	2,4
pogosti	bolečine	3,2	-
<b>Preiskave</b>			
pogosti	povečanje telesne mase	6,3	-
	povečanje ravni alkalne fosfataze v krvi	4,8	1,6
	povečanje vrednosti transaminaz*	4,8	-
	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu,	1,6	0,8

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			
pogosti	kontuzija	3,2	-

<sup>1</sup> Periferna nevropatija (vključno s parestezijo, periferno nevropatijo, hipoestezijo)

<sup>2</sup> Intrakranialna krvavitev (vključno z intrakranialno krvavitvijo, subduralnim hematonom)

<sup>3</sup> Krvavitev v prebavila (vključno z želodčno krvavitvijo, krvavitvijo v prebavila, meleno)

<sup>4</sup> Edem (vključno s periorbitalnim edemom, perifernim edemom, edemom obraza, edemom vek, zastajanjem tekočine, generaliziranim edemom, edemom, periferno oteklino, otekanjem obraza, otekanjem oči, edemom veznice, edemom grla, lokaliziranim edemom)

\*Vsebuje združene izraze, ki predstavljajo podobne medicinske koncepte.

-: o neželenih učinkih niso poročali

## Opis izbranih neželenih učinkov

### Intrakranialna krvavitev

#### *Neresektabilen ali metastatski GIST*

Intrakranialna krvavitev se je pojavila pri 10 (1,7 %) od 585 bolnikov z GIST (vsi odmerki) in pri 9 (1,6 %) od 550 bolnikov z GIST, ki so prejeli avapritiniba z začetnim odmerkom 300 mg ali 400 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Dogodki intrakranialne krvavitve (vse stopnje) so se pojavili v razponu od 8 tednov do 84 tednov po uvedbi zdravljenja z avapritiniba, z mediano časa do pojava 22 tednov. Mediana časa do izboljšanja in izzvenenja je bila 25 tednov za intrakranialno krvavitev  $\geq 2$ . stopnje.

#### *Napredovala sistemska mastocitoza*

Intrakranialna krvavitev se je pojavila pri skupno (ne glede na vzročnost) 4 (3,2 %) od 126 bolnikov z AdvSM, ki so prejeli avapritiniba v začetnem odmerku 200 mg enkrat na dan ne glede na število trombocitov pred začetkom zdravljenja. Pri 3 od teh 4 bolnikov je bil dogodek ocenjen kot povezan z avapritinibom (2,4 %). Tveganje za intrakranialne hemoragične dogodke je večje pri bolnikih s številom trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$ . Intrakranialna krvavitev se je pojavila pri skupno (ne glede na vzročnost) 3 (2,5 %) od 121 bolnikov z AdvSM, ki so prejeli začetni odmerek 200 mg enkrat na dan in so imeli pred začetkom zdravljenja število trombocitov  $\geq 50 \times 10^9/l$  (glejte poglavje 4.4). Pri 2 od 3 bolnikov je bil dogodek ocenjen kot povezan z avapritinibom (1,7 %). Od 126 bolnikov, zdravljenih s priporočenim začetnim odmerkom 200 mg enkrat na dan, jih je imelo 5 pred začetkom zdravljenja število trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$ , od tega je pri enem bolniku prišlo do intrakranialne krvavitve.

Dogodki intrakranialne krvavitve (vse stopnje) so se pojavili v razponu od 12,0 tednov do 15,0 tednov po uvedbi avapritiniba, s srednjim časom do nastopa 12,1 tedna.

V kliničnih študijah z avapritiniba je bila incidenca intrakranialnih krvavitve večja pri bolnikih, ki so dobivali začetni odmerek  $\geq 300$  mg enkrat na dan, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali s priporočenim začetnim odmerkom 200 mg enkrat na dan. Od 50 bolnikov, ki so dobivali začetni odmerek  $\geq 300$  mg enkrat na dan, jih je imelo 8 (16,0 %) dogodek (ne glede na vzročnost) intrakranialne krvavitve ne glede na število trombocitov pred začetkom zdravljenja. Pri 6 od 8 bolnikov je bil dogodek ocenjen kot povezan z avapritinibom (12,0 %). Od teh 50 bolnikov je imelo 7 pred začetkom zdravljenja število trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$ , od tega se je pri 4 bolnikih pojavila intrakranialna krvavitev, ki je bila v 3 od 4 primerov ocenjena kot povezana z avapritinibom. Štirje od 43 bolnikov s številom trombocitov  $\geq 50 \times 10^9/l$  pred začetkom zdravljenja je doživelo intrakranialno krvavitev, ki je bila v 3 od 4 primerov ocenjena kot povezana z avapritinibom.

Smrtni dogodki intrakranialne krvavitve so se pojavili pri manj kot 1 % bolnikov z AdvSM (vsi odmerki).

Največji odmerek za bolnike z AdvSM ne sme preseči 200 mg enkrat na dan.

## Kognitivni učinki

Pri bolnikih, ki prejemajo avapritiniba, se lahko pojavi širok spekter kognitivnih učinkov, ki so na splošno reverzibilni (z intervencijo). Kognitivne učinke so obvladovali s prekinitvijo in/ali zmanjšanjem odmerka, pri 2,7 % bolnikov pa so privedli do trajne prekinitve zdravljenja z avapritiniba.

### *Neresektabilen ali metastatski GIST*

Kognitivni učinki so se pojavili pri 194 (33 %) od 585 bolnikov z GIST (vsi odmerki) in 182 (33 %) od 550 bolnikov z GIST, ki so prejemali zdravilo avapritiniba z začetnim odmerkom 300 mg ali 400 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, pri katerih se je dogodek pojavil (katere koli stopnje), je bila mediana časa do pojava 8 tednov.

Večina kognitivnih učinkov je bilo 1. stopnje, učinki  $\geq 2$ . stopnje pa so se pojavili pri 11 % od 550 bolnikov. Med bolniki, ki so imeli kognitivni učinek  $\geq 2$ . stopnje (z vplivom na vsakodnevne dejavnosti), je bila mediana časa do izboljšanja 15 tednov.

Poslabšanje spomina se je pojavilo pri 20 % bolnikov,  $< 1$  % teh dogodkov je bilo 3. stopnje. Kognitivna motnja se je pojavila pri 12 % bolnikov;  $< 1$  % od teh dogodkov je bilo 3. stopnje. Stanje zmedenosti se je pojavilo pri 5 % bolnikov;  $< 1$  % od teh dogodkov je bilo 3. stopnje. Encefalopatija se je pojavila pri  $< 1$  % bolnikov;  $< 1$  % od teh dogodkov je bilo 3. stopnje. Pri 9 od 585 (1,5 %) bolnikov z GIST (vsi odmerki) so poročali o resnih neželenih kognitivnih učinkih, od katerih so jih 7 od 550 (1,3 %) bolnikov opazili v skupini z GIST, ki je prejela začetni odmerek bodisi 300 mg ali 400 mg enkrat na dan.

Skupno je bilo treba zdravljenje z avapritiniba zaradi kognitivnih učinkov trajno ukiniti pri 1,3 % bolnikov.

Kognitivni učinki so se pojavili pri 37 % bolnikov, starih  $\geq 65$  let, ki so prejemali začetni odmerek 300 mg ali 400 mg enkrat na dan.

### *Napredovala sistemska mastocitoza*

Kognitivni učinki so se pojavili pri 51 (26 %) od 193 bolnikov z AdvSM (vsi odmerki) in pri 23 (18 %) od 126 bolnikov z AdvSM, ki so prejemali avapritiniba v začetnem odmerku 200 mg (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z AdvSM, zdravljenih z začetnim odmerkom 200 mg, ki so imeli dogodek (katere koli stopnje), je bil mediani čas do nastopa 12 tednov (razpon: od 0,1 tedna do 108,1 tedna).

Večina kognitivnih učinkov je bila 1. stopnje, pri čemer se je stopnja  $\geq 2$  pojavila pri 7 % od 126 bolnikov, zdravljenih z začetnim odmerkom 200 mg. Med bolniki, ki so imeli kognitivni učinek stopnje  $\geq 2$  (vpliv na vsakodnevne dejavnosti), je bil mediani čas do izboljšanja 6 tednov.

Pri bolnikih z AdvSM, zdravljenih z začetnim odmerkom 200 mg, se je kognitivna motnja pojavila pri 12 % bolnikov, motnja spomina se je pojavila pri 6 % bolnikov in stanje zmedenosti pri 2 % bolnikov. Noben od teh dogodkov ni bil 4. stopnje.

O resnih neželenih učinkih pri kognitivnih učinkih so poročali pri 1 od 193 ( $< 1$  %) bolnikov z AdvSM (vsi odmerki), nobeden ni bil opažen v skupini z AdvSM, ki je prejela začetni odmerek 200 mg enkrat na dan.

Na splošno je bila pri 1,6 % bolnikov z AdvSM (vsi odmerki) potrebna trajna prekinitve zdravljenja z avapritiniba zaradi kognitivne neželene reakcije, pri 8 % je bila potrebna prekinitve odmerjanja in pri 9 % je bilo potrebno zmanjšanje odmerka.

Kognitivni učinki so se pojavili pri 20 % bolnikov, starih  $\geq 65$  let, ki so prejemali začetni odmerek 200 mg enkrat na dan.

## Starejši

### *Neresektabilen ali metastatski GIST*



V študijah NAVIGATOR in VOYAGER (N = 550) (glejte poglavje 5.1) je bilo 39 % bolnikov starih 65 let in več, 9 % pa jih je bilo starih 75 let in več. V primerjavi z mlajšimi bolniki (< 65 let) je več bolnikov, starejših od 65 let, poročalo o neželenih učinkih, ki so povzročili zmanjšanje odmerka (55 % v primerjavi s 45 %) in prekinitve odmerjanja (18 % v primerjavi s 4 %). Vrste neželenih učinkov, o katerih so poročali, so si bile podobne ne glede na starost. Starejši bolniki so poročali o več neželenih učinkih 3. ali višje stopnje v primerjavi z mlajšimi bolniki (63 % v primerjavi s 50 %).

#### *Napredovala sistemska mastocitoza*

Pri bolnikih, zdravljenih z 200 mg v študijah EXPLORER in PATHFINDER (N = 126) (glejte poglavje 5.1), je bilo 63 % bolnikov starih 65 let ali več, 21 % pa 75 let ali več. V primerjavi z mlajšimi bolniki (< 65) je več bolnikov, starih  $\geq$  65 let, poročalo o neželenih učinkih, ki so privedli do zmanjšanja odmerka (62 % v primerjavi s 73 %). Podoben delež bolnikov je poročal o neželenih učinkih, ki so privedli do prekinitve odmerka (9 % v primerjavi s 6 %). Vrste neželenih učinkov, o katerih so poročali, so bile podobne ne glede na starost. Starejši bolniki so poročali o več neželenih učinkih 3. ali višje stopnje (63,3 %) v primerjavi z mlajšimi bolniki (53,2 %).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

V kliničnih študijah z avapritinibom niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja. Največji proučevani odmerek avapritiniba je bil 600 mg peroralno enkrat na dan. Neželeni učinki, ki so jih opazili pri tem odmerku, so bili skladni z varnostnim profilom pri 300 mg ali 400 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.8).

### Obvladovanje

Za prevelik odmerek avapritiniba ni znanega antidota. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba uporabo avapritiniba prekiniti in uvesti podporno oskrbo. Glede na velik volumen porazdelitve avapritiniba in obsežno vezavo na beljakovine, je malo verjetno, da bi z dializo dosegli pomembno odstranitev avapritiniba.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralec proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EX18.

#### Mehanizem delovanja

Avapritinib je zaviralec kinaze tipa 1, ki je *in vitro* pokazal biokemično aktivnost na mutantih D842V PDGFRA in D816V KIT, povezanih z odpornostjo na imatinib, sunitinib in regorafenib, s polovičnima najvišjima inhibitorjima koncentracijama ( $IC_{50}$ ) 0,24 nM oz. 0,27 nM, in večjo učinkovitost proti klinično pomembnima mutantoma KIT ekson 11, KIT ekson 11/17 in KIT ekson 17 kot proti encimu KIT divjega tipa.

V celičnih testih je avapritinib zaviral avtofosforilacijo KIT D816V in PDGFRA D842V z  $IC_{50}$  4 nM oziroma 30 nM. V celičnih testih je avapritinib zaviral proliferacijo v mutiranih celičnih linijah KIT, vključno s celično linijo mišjega mastocitoma in celično linijo levkemije človeških mastocitov.

Avapritinib je pokazal tudi aktivnost zaviranja rasti v modelu ksenografskega mišjega mastocitoma z mutacijo KIT eksona 17.

### Farmakodinamični učinki

#### *Potencial za podaljšanje intervala QT*

Potencial avapritiniba, da podaljša interval QT, je bil ocenjen pri 27 bolnikih, ki so se zdravili z avapritinibom z odmerki 300/400 mg enkrat na dan v odprti študiji brez primerjalne skupine pri bolnikih z GIST. Ocenjena povprečna sprememba QTcF od izhodišča je bila 6,55 ms (90-odstotni interval zaupanja [IZ]: 1,80 do 11,29) pri opaženi geometrični srednji vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja  $C_{max}$  899 ng/ml. Učinka na srčni utrip ali srčno prevodnost niso opazili (intervali PR, QRS in RR).

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Klinične študije neresektabilnega ali metastatskega GIST*

Učinkovitost in varnost avapritiniba so ocenili v multicentrični, odprti klinični študiji brez primerjalne skupine (BLU-285-1101; NAVIGATOR). V študijo so bili vključeni bolniki s potrjeno diagnozo GIST in statusom zmogljivosti po ECOG (Eastern Clinical Oncology Group) 0 do 2 (58 % bolnikov je imelo status ECOG 1; 3 % bolnikov pa ECOG 2). Skupno 217 bolnikov je prejelo začetni odmerek 300 mg ali 400 mg enkrat na dan.

Učinkovitost so ocenili na podlagi celokupne stopnje odziva (ORR, overall response rate) v skladu s prilagojenimi merili za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumours), različica 1.1, za bolnike z neresektabilnim ali metastatskim GIST (mRECIST v1.1), in trajanje odziva (DOR, duration of response) po oceni slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR, Blinded Independent Central Review).

Poleg tega je v potekajoči odprti randomizirani študiji faze 3 (BLU-285-1303; VOYAGER) skupno 239 bolnikov prejelo zdravljenje z avapritinibom z ustreznim začetnim odmerkom; v tej študiji je primarni opazovani dogodek preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression-free survival). V tej študiji je avapritinib prejelo še dodatnih šestindeset bolnikov po napredovanju bolezni v kontrolni skupini z regorafenibom (preklop). Po zadnjih podatkih na presečni dan 9. marca 2020 je mediana trajanja zdravljenja pri bolnikih z GIST z mutacijo D842V PDGFRA, ki so bili vključeni v to študijo, znašala 8,9 meseca, kar omogoča nekaj preliminarnih primerjalnih podatkov o varnosti.

#### *Mutacija D842V PDGFRA*

Skupaj 38 bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim GIST z mutacijo D842V PDGFRA je bilo vključenih in zdravljenih z avapritiniba z začetnim odmerkom 300 mg ali 400 mg enkrat na dan. V študiji NAVIGATOR je bil med zdravljenjem pri 71 % bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim GIST z mutacijo D842V PDGFRA odmerek zmanjšan na 200 mg ali 100 mg enkrat na dan. Mediana časa do zmanjšanja odmerka je bila 12 tednov. Bolniki z GIST so morali imeti neresektabilno ali metastatsko bolezen in mutacijo D842V PDGFRA, dokumentirano z lokalno razpoložljivim diagnostičnim testom. Pri 12 mesecih je 27 bolnikov še vedno prejelo avapritiniba, pri čemer je 22 % prejelo 300 mg enkrat na dan, 37 % je prejelo 200 mg enkrat na dan in 41 % je prejelo 100 mg enkrat na dan.

Demografske značilnosti in značilnosti bolezni na izhodišču so bile mediana starost 64 let (razpon: 29 do 90 let), 66 % moških, 66 % belcev, status zmogljivosti ECOG je bil 0–2 (61 % bolnikov je imelo status ECOG 1; 5 % pa ECOG 2), 97 % jih je imelo metastatsko bolezen, največja ciljna lezija je bila > 5 cm pri 58 %, 90 % je imelo predhodno kirurško resekcijo, mediana števila prejšnjih linij zaviralcev tirozin kinaze je bila 1 (razpon: 0 do 5).

Rezultati učinkovitosti iz študije BLU-285-1101 (NAVIGATOR) za bolnike z GIST z mutacijo D842V PDGFRA so povzeti v preglednici 5. Podatki predstavljajo mediano trajanja spremljanja 26 mesecev pri vseh živih bolnikih z mutacijami D842V PDGFRA, mediana OS pa ni bila

dosežena pri 74 % bolnikov. Mediana preživetja brez napredovanja je bila 24 mesecev. Radiografsko zmanjšanje tumorja so opazili pri 98 % bolnikov.

**Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti za mutacijo D842V PDGFRA pri bolnikih z GIST (študija NAVIGATOR)**

Parameter učinkovitosti	N = 38
<b>mRECIST 1,1 ORR<sup>1</sup>, (%) (95-% IZ)</b>	95 (82,3; 99,4)
<b>CR</b>	13
<b>PR</b>	82
<b>DOR, meseci, mediana (IZ)</b>	22,1 (14,1; NO)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; CR = popoln odziv (complete response), DOR = trajanje odziva (duration of response); mRECIST v1.1 = merila za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours), različica 1.1, modificirana za bolnike z neresektabilno ali metastatsko GIST; N = število bolnikov; NO = ni ocenljivo; ORR = celokupna stopnja odziva; PR = delni odziv (partial response)

<sup>1</sup> ORR je opredeljena kot bolniki, ki so dosegli CR ali PR (CR + PR)

Pri bolnikih z GIST z mutacijo D842V PDGFRA, zdravljenih z začetnimi odmerki 300 mg ali 400 mg enkrat na dan, je bila ORR na podlagi centralnega radiološkega pregleda po merilih mRECIST v1.1, 95-odstotna.

Glede na preliminarne rezultate potekajoče študije BLU-285-1303 (VOYAGER) faze 3 pri podskupini 13 bolnikov z mutacijo D842V PDGFRA, so o delnem odzivu poročali pri 3 od 7 bolnikov v skupini z avapritinibom (43 % ORR) in pri nobenem od 6 bolnikov v skupini z regorafenibom (0 % ORR). Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) ni bila ocenljiva pri bolnikih z mutacijami D842V PDGFRA, ki so razvrščeni v skupino z avapritinibom (95 % IZ: 9,7; NO), v primerjavi s 4,5 meseci pri bolnikih, ki so prejeli regorafenib (95 % IZ: 1,7; NO).

*Klinične študije napredovale sistemske mastocitoze*

Učinkovitost in varnost avapritiniba so ocenili v multicentrični, enokraki, odprti študiji 2. faze BLU-285-2202 (PATHFINDER). Primerni bolniki so morali imeti status zmogljivosti ECOG od 0 do 3. Bolniki z AHN z visokim in zelo visokim tveganjem, kot sta AML in MDS z visokim tveganjem, in malignostmi, pozitivnimi na kromosome Philadelphia, so bili izključeni. Dovoljena so bila zdravlila za paliativno in podporno oskrbo. Populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti odziv v skladu s prilagojenimi merili IWG-MRT-ECNM, kot jih je določil centralni odbor, vključuje bolnike z diagnozo AdvSM, ki so prejeli vsaj 1 odmerek avapritiniba, imeli vsaj 2 oceni kostnega mozga po izhodišču in so bili v študiji udeleženi vsaj 24 tednov ali so opravili obisk ob koncu študije. Primarni ukrep za izid učinkovitosti je bil ORR po spremenjenih merilih IWG-MRT-ECNM, kot jih je določil centralni odbor.

Od 107 bolnikov, vključenih v študijo, je imelo 67 bolnikov vsaj eno predhodno sistemsko zdravljenje in so bili zdravljeni z začetnim odmerkom 200 mg peroralno enkrat na dan.

Ocena primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti je temeljila na skupno 47 bolnikih z AdvSM, ki jih je bilo mogoče oceniti v skladu s prilagojenimi merili odziva IWG-MRT-ECNM, vključenih v študijo, ki so prejeli vsaj eno predhodno sistemsko zdravljenje in začetni odmerek avapritiniba 200 mg enkrat na dan, pri čemer je 78,7 % bolnikov prej prejelo midostavrin, 17,0 % jih je predhodno prejelo kladribin, 14,9 % jih je predhodno prejelo interferon alfa, 10,6 % jih je predhodno prejelo hidroksikarbamid in 6,4 % jih je predhodno prejelo azacitidin. Sedemintrideset (79 %) od 47 bolnikov z AdvSM, ki so prejeli vsaj eno predhodno sistemsko zdravljenje in začetni odmerek avapritiniba 200 mg, je imelo med zdravljenjem eno ali več zmanjšanj odmerka z mediano časa do zmanjšanja odmerka 6 tednov. Značilnosti študijske populacije so bile: povprečna starost 69 let (razpon: 31 do 86 let), 70 % moških, 92 % belcev, status zmogljivosti po ECOG 0–3 (66 % oz. 34 % bolnikov je imelo status zmogljivosti po ECOG 0–1 oziroma 2–3), 89 % pa je imelo zaznavno

mutacijo KIT D816V. Pred začetkom zdravljenja z avapritiniba je bila mediana infiltrata mastocitov kostnega mozga 70 %, mediana ravni triptaze v serumu 325 ng/ml, mediana frakcije mutantnega alela KIT D816V (MAF) pa 26,2 %.

Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z AdvSM, vključenih v študijo, ki so prejeli vsaj eno predhodno sistemsko zdravljenje in začetni odmerek avapritiniba 200 mg enkrat na dan, z mediano trajanja spremljanja 12 mesecev, so povzeti v preglednici 6.

**Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z napredovalo sistemsko mastocitozo, ki so prejeli vsaj eno predhodno sistemsko zdravljenje v študiji PATHFINDER**

Parameter učinkovitosti	Splošno	ASM	SM-AHN	MCL
<b>ORR<sup>1</sup> po prilagojeni IWG-MRT-ECNM, n (%) (95-% interval zaupanja)</b>	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)
<b>Odziv na spremenjeno kategorijo IWG-MRT-ECNM, n%</b>				
<b>CR</b>	1 (2)	0	1 (3)	0
<b>CRh</b>	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
<b>PR (delni odziv)</b>	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
<b>IZ</b>	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
<b>DOR<sup>2</sup> (mesece), mediana (95-% interval zaupanja)</b>	N = 28 NR (NE, NE)	N = 5 NR (NE, NE)	N = 19 NR (NE, NE)	N = 4 NR (NE, NE)
<b>Stopnja DOR pri 12 mesecih, %</b>	100.0	100.0	100.0	100.0
<b>Stopnja DOR pri 24 mesecih, %</b>	85.6	NE	83,3	NE
<b>Čas do odziva (mesece), mediana (najm., najv.)</b>	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)
<b>Čas do CR/CRh (mesece), mediana (najm., najv.)</b>	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

Okrajšave: KI = klinično izboljšanje; CR = popolna remisija (complete remission); CRh = popolna remisija z delnim okrevanjem periferne krvne slike (complete remission with partial recovery of peripheral blood counts); DOR = trajanje odziva (duration of response); NE = ni mogoče oceniti (not estimable); NR = ni dosežen (not reached); ORR = skupna stopnja odziva (overall response rate); PR = delna remisija (partial remission)

<sup>1</sup> ORR po prilagojeni IWG-MRT-ECNM je opredeljena kot bolniki, ki so dosegli CR, CRh, PR ali CI (CR + CRh + PR+CI)

<sup>2</sup> Ocena po Kaplan-Meierjevi analizi

Med bolniki, zdravljenimi z avapritinibom v začetnem odmerku 200 mg enkrat na dan po vsaj eni predhodni sistemski terapiji, je imelo 83,1 % bolnikov  $\geq 50$  % zmanjšanje mastocitov kostnega

mozga, pri 58,5 % bolnikov pa so se agregati mastocitov kostnega mozga popolnoma izločili; 88,1 % bolnikov je imelo  $\geq 50$  % zmanjšanje serumske triptaze s 49,3 % zmanjšanjem serumske triptaze  $< 20$  ng/ml; 68,7 % bolnikov je imelo  $\geq 50$  % zmanjšanje KIT D816V MAF v krvi in 60,0 % bolnikov je imelo  $\geq 35$  % zmanjšanje volumna vranice glede na izhodiščno vrednost.

V podporni multicentrični, enokraki, odprti študiji 1. faze BLU-285-2101 (EXPLORER) je bil ORR po merilih mIWG-MRT-ECNM 73 % (95-% interval zaupanja: 39,0; 94,0) za 11 bolnikov z AdvSM, ki so prejeli vsaj eno predhodno sistemsko zdravljenje in začetni odmerek 200 mg avapritiniba enkrat na dan.

### Starejša populacija

#### *Neresektabilen ali metastatski GIST*

Dvainštirideset odstotkov bolnikov, ki so zdravilo AYWAKYT prejeli v začetnem odmerku 300 mg in 400 mg enkrat na dan v študiji NAVIGATOR, je bilo starejših od 65 let. Pri primerjavi z mlajšimi bolniki niso opazili nobenih razlik v učinkovitosti. Pri bolnikih, starih 75 let ali več (8 % (3 od 38 bolnikov)), so na voljo le omejeni podatki.

#### *Napredovala sistemska mastocitoza*

Od 47 bolnikov, ki so prejeli zdravilo AYWAKYT v začetnem odmerku 200 mg in so prejeli vsaj eno predhodno sistemsko zdravljenje v študiji PATHFINDER, jih je bilo 64 % starih 65 let ali več, 21 % pa 75 let ali več. Celokupne razlike v učinkovitosti med bolniki, starih  $\geq 65$  let in tistimi  $< 65$  let, niso opazili.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom AYWAKYT za eno ali več podskupin pediatrične populacije s ponovljenim/neodzivnim solidnim tumorjem z mutacijo KIT ali PDGFRA (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom AYWAKYT za vse podskupine pediatrične populacije z mastocitozo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Po dajanju avapritiniba enkrat na dan je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo do 15. dne.

#### *Neresektabilen ali metastatski GIST (300 mg enkrat na dan)*

Po enkratnem odmerku in ponavljajočih odmerkih avapritiniba je bila sistemska izpostavljenost avapritinibu pri odmerkih v razponu od 30 do 400 mg enkrat na dan sorazmerna z odmerkom pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila geometrična sredina (CV %) največje koncentracije ( $C_{max}$ ) za avapritinib pri 300 mg enkrat na dan 813 ng/ml (52 %), geometrična sredina (CV %) površine pod krivuljo koncentracije glede na čas ( $AUC$ )<sub>0-tau</sub> pa 15.400 h•ng/ml (48 %). Geometrična sredina razmerja kopičenja po ponavljajočih odmerkih je bila od 3,1 do 4,6.

#### *Napredovala sistemska mastocitoza (200 mg enkrat na dan)*

Vrednosti  $C_{max}$  in  $AUC$  avapritiniba v stanju dinamičnega ravnovesja sta se pri bolnikih z AdvSM sorazmerno povečevali v razponu odmerkov od 30 mg do 400 mg enkrat na dan. Geometrična sredina v stanju dinamičnega ravnovesja (CV%)  $C_{max}$  in  $AUC$ <sub>0-24</sub> avapritiniba pri 200 mg enkrat na dan je bila

377 ng/ml (62 %) oziroma 6600 h•ng/ml (54 %). Geometrična sredina razmerja kopičenja po večkratnem odmerjanju (30–400 mg) je bila 2,6 do 5,8.

### Absorpcija

Po dajanju enkratnih peroralnih odmerkov avapritiniba 30 mg do 400 mg je bila mediana časa do največje koncentracije ( $T_{max}$ ) v razponu od 2 do 4 ure po odmerku. Absolutna biološka uporabnost ni bila določena. Ocenjena povprečna peroralna biološka uporabnost avapritiniba pri bolnikih z AdvSM je v populaciji za 20 % manjša v primerjavi s tisto pri bolnikih z GIST.

### Vpliv hrane

Pri zdravih preiskovancih, ki so prejeli avapritinib po obroku z visoko vsebnostjo maščob (približno 909 kalorij, 58 gramov ogljikovih hidratov, 56 gramov maščob in 43 gramov beljakovin), sta se vrednosti  $C_{max}$  in  $AUC_{inf}$  za avapritinib povečali za 59 % oz. 29 % v primerjavi s  $C_{max}$  in  $AUC_{inf}$  po postenju čez noč.

### Porazdelitev

Avapritinib se *in vitro* v 98,8 % veže na beljakovine v človeški plazmi in vezava ni odvisna od koncentracije. Razmerje koncentracij med krvjo in plazmo je bilo 0,95. Populacijski ocenjeni povprečni volumen porazdelitve avapritiniba v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{ss}/F$ ) pri srednji pasti telesni masi 56,8 kg je 1232 l.

### Biotransformacija

Študije *in vitro* so pokazale, da pri oksidativni presnovi avapritiniba večinoma posredujejo CYP3A4, CYP3A5 in v manjši meri CYP2C9. Relativna prispevka CYP2C9 in CYP3A k presnovi avapritiniba *in vitro* sta bila 15,1 % oz. 84,9 %. Tvorbo glukuronida M690 pretežno katalizira UGT1A3. Po enkratnem odmerku približno 310 mg (~100  $\mu$ Ci) [ $^{14}$ C] avapritiniba zdravim preiskovancem so bile glavne presnovne poti oksidacija, glukoronidacija, oksidativna deaminacija in *N*-dealkilacija. Nespremenjeni avapritinib (49 %) in presnovki, M690 (hidroksi glukuronid; 35 %) in M499 (oksidativna deaminacija; 14 %) so bile glavne radioaktivne komponente v obtoku. Po peroralnem odmerjanju 300 mg avapritiniba enkrat na dan bolnikom je v stanju dinamičnega ravnovesja AUC konstitutivnih enantiomerov M499, BLU111207 in BLU111208 približno 35 % in 42 % AUC avapritiniba. V primerjavi z avapritinibom ( $IC_{50} = 4$  Nm) sta enantiomera BLU111207 ( $IC_{50} = 41,8$  Nm) in BLU111208 ( $IC_{50} = 12,4$  Nm) *in vitro* 10,5-krat in 3,1-krat manj učinkovita proti mutantu D816V KIT.

Študije *in vitro* so pokazale, da je avapritinib pri klinično pomembnih koncentracijah neposreden zaviralec CYP3A in časovno odvisen zaviralec CYP3A4 (glejte poglavje 4.5). Avapritinib pri klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* ni zaviral CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6.

Avapritinib je pri klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* induciral CYP3A (glejte poglavje 4.5). Avapritinib pri klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* ni induciral CYP1A2 ali CYP2B6.

### Izločanje

Po enkratnih odmerkih zdravila AYVAKYT pri bolnikih z GIST in pri bolnikih z AdvSM je bil povprečni razpolovni čas izločanja avapritiniba 32 do 57 ur oz. 20 do 39 ur.

Ocenjen navidezni očistek (CL/F) avapritiniba pri populaciji je 16 l/h pri GIST. Ocenjeni CL/F avapritiniba pri AdvSM je ob začetku zdravljenja 21,1 l/h, čemur po 15 dneh sledi časovno odvisen upad proti 16 l/h. Variabilnost CL/F med posamezniki je 42 % v stanju dinamičnega ravnovesja.

Po enkratnem peroralnem odmerku približno 310 mg (~100  $\mu$ Ci) [ $^{14}$ C] avapritiniba zdravim osebam se je 70 % radioaktivnega odmerka izločilo z blatom in 18 % z urinom. Nespremenjeni avapritinib je

predstavljal 11 % oz. 0,23 % uporabljenega radioaktivnega odmerka, ki se je izločil z blatom oz. urinom.

### Vplivi avapritiniba na prenašalne beljakovine

Avapritinib *in vitro* ni substrat P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K in BSEP pri klinično pomembnih koncentracijah.

Avapritinib je *in vitro* zaviralec P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K in BSEP (glejte poglavje 4.5). Avapritinib *in vitro* ni zaviral OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ali OCT2 pri klinično pomembnih koncentracijah.

### Učinkovine, ki zmanjšujejo želodčno kislino

Kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli. Na podlagi populacijskih in nerazdelčnih farmakokinetičnih analiz za bolnike z GIST in AdvSM, ki jemljejo učinkovine za zmanjševanje želodčne kisline, učinek učinkovin za zmanjševanje želodčne kisline na biološko uporabnost avapritiniba ni klinično pomemben.

### Posebne populacije

Populacijske farmakokinetične analize kažejo, da starost (18–90 let), telesna masa (40–156 kg), spol in koncentracija albumina nimajo učinkov na izpostavljenost avapritinibu. Sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke (PPI) na biološko uporabnost (F) in puste telesne mase na navidezni osrednji volumnu porazdelitve (Vc/F) sta bili ugotovljeni kot pomembni kovariati z vplivom na izpostavljenost avapritinibu. Pusta telesna teža (30 kg do 80 kg) je pokazala skromen vpliv na C<sub>max</sub> v stanju dinamičnega ravnovesja (+/- 5 %), medtem ko je sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke vodila do ~17 % zmanjšanja AUC in C<sub>max</sub>. Ti manjši učinki na izpostavljenost niso klinično pomembni glede na variabilnost farmakokinetike (>40 % CV) in se ne pričakuje, da bi vplivali na učinkovitost ali varnost. Ugotovljenega ni bilo pomembnega vpliva rase na farmakokinetiko avapritiniba, čeprav majhno število temnopoltih (N = 26) in azijskih (N = 25) preiskovancih omejuje sklepe, ki jih je mogoče izpeljati na podlagi rase.

#### *Okvara jeter*

Ker je izločanje skozi jetra za avapritinib glavna pot eliminacije, lahko pride do povečane koncentracije avapritiniba v plazmi. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize so bile izpostavljenosti avapritinibu med 72 osebami z blago jetrno okvaro (celokupni bilirubin znotraj zgornje meje normalne vrednosti [ZMN] in AST > ZMN ali celokupni bilirubin > 1 do 1,5-kratnik ZMN in katera koli vrednost AST), 13 osebami z zmerno okvaro jeter (skupni bilirubin > 1,5 do 3,0-kratnik ZMN in katera koli vrednost AST) in 402 osebami z normalno jetrno funkcijo (skupni bilirubin in AST v ZMN) podobne. Farmakokinetika avapritiniba pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (celokupni bilirubin > 3,0-kratnik ZMN in katera koli vrednost AST) ni bila proučena.

#### *Okvara ledvic*

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize so bile izpostavljenosti avapritinibu med 136 osebami z blago okvaro ledvic (CL<sub>Cr</sub> 60–89 ml/min), 52 osebami z zmerno okvaro ledvic (CL<sub>Cr</sub> 30–59 ml/min) in 298 osebami z normalno ledvično funkcijo (CL<sub>Cr</sub> ≥ 90 ml/min) podobne, kar nakazuje, da prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebna. Farmakokinetike avapritiniba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CL<sub>Cr</sub> 15–29 ml/min) ali ledvično boleznijo v končni fazi (CL<sub>Cr</sub> < 15 ml/min) niso proučevali.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih

Avapritinib so ovrednotili v toksikoloških študijah ponavljajočih se odmerkov, ki so trajale do 6 mesecev pri podganah in 9 mesecev pri psih. Možganske krvavitve in hipospermatogeneze pri psih ter krvavitve iz jajčnikov pri podganah niso bili reverzibilni z obdobjem okrevanja 2 meseca.

Študije ponavljajočih se odmerkov pri psih so pokazale krvavitve in edem horoidnega pleteža v možganih pri izpostavljenosti, ki je  $\geq 0,4$ -kratnik izpostavljenosti človeka kliničnemu odmerku 300 mg enkrat na dan. Pri podganah je prišlo do konvulzij, ki so morda nastale zaradi zaviranje Nav 1.2 pri sistemske izpostavljenosti, ki je bila  $\geq 8$ -krat višja od izpostavljenosti pri bolnikih pri kliničnem odmerku 300 mg enkrat na dan. Pri psih tega učinka niso opazili.

#### Genotoksičnost/kancerogenost

Avapritinib *in vitro* v preskusu reverzne mutacije (Amesov test) ni bil mutagen. Pozitiven je bil v *in vitro* testu kromosomske aberacije v gojenih človeških limfocitih iz periferne krvi, a je bil negativen v mikronukleusnem preskusu podganjega kostnega mozga in kometnega testa kromosomskih poškodb jeter, zato na splošno ni genotoksičen. Študij kancerogenosti z avapritinibom niso izvedli.

#### Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

Pri podganah so izvajali kombinirano študijo plodnosti samcev in samic ter zgodnjega razvoja zarodka pri peroralnih odmerkih avapritiniba 3, 10 in 30 mg/kg/dan za samce ter 3, 10 in 20 mg/kg/dan za samice. Samci podgan so učinkovino prejeli 4 tedne pred parjenjem in v času parjenja, samice podgan pa 2 tedna pred parjenjem in do 7. dne gestacije. Učinka na plodnost samcev ali samic niso opazili. Dajanje 30 mg/kg/dan podganam je povzročilo vrednost AUC, ki je bila približno 9-krat večja od izpostavljenosti človeka pri odmerku 300 mg.

Avapritinib se porazdeli v semenske tekočine do 0,5-kratne koncentracije v človeški plazmi pri 200 mg. Pri podganjih samicah je prišlo do povečanja izgube pred implantacijo pri odmerku 20 mg/kg/dan (12,6-kratna izpostavljenost človeka pri 200 mg) in zgodnjih resorpcij pri odmerkih  $\geq 10$  mg/kg (6,3-kratna izpostavljenost človeka pri odmerku 200 mg) s celokupnim zmanjšanjem živih zarodkov pri odmerkih  $\geq 10$  mg/kg. Cistično degeneracijo rumenega telesca in vaginalno mucifikacijo so opazili tudi pri podganjih samicah, ki so prejemale avapritinib do 6 mesecev v odmerkih 3 mg/kg/dan ali več (približno 3,0-kratna izpostavljenost človeka glede na vrednost AUC pri odmerku 200 mg).

V študiji toksičnosti za razvoj zarodka in ploda pri podganah je avapritinib pokazal embriotoksične in teratogene učinke (zmanjšanje mase in sposobnosti preživetja ploda ter povečanje visceralnih in skeletnih nepravilnosti).

Pri podganah samcih so opazili zmanjšanje proizvodnje semenčic in mase testisov ter hipospermatogenezo pri psih, ki so prejeli avapritinib pri izpostavljenosti 1 do 5-kratnemu in 1-kratnemu odmerku 200 mg za človeka.

#### Študije fototoksičnosti

Študija fototoksičnosti *in vitro* pri mišjih fibroblastih 3T3 in študija fototoksičnosti pri pigmentiranih podganah je pokazala, da ima avapritinib rahel potencial za fototoksičnost.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete*

mikrokristalna celuloza

kopovidon

premrežen natrijev karmelozat

magnezijev stearat



*Obloga tablete*  
smukec  
makrogol 3350  
polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)

*Tiskarsko črnilo (samo za 100 mg, 200 mg in 300 mg filmsko obložene tablete)*  
glazura šelaka 45 % (20 % esterificiran) v etanolu  
briljantno modro FCF (E133)  
titanov dioksid (E171)  
črni železov oksid (E172)  
propilenglikol

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

AYVAKYT 25 mg in 50 mg filmsko obložene tablete  
3 leta

AYVAKYT 100 mg, 200 mg in 300 mg filmsko obložene tablete  
4 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Polietilenska (HDPE) plastenka z za otroke varno zaporko (polipropilen), zaprta z notranjo folijo, zavarjeno z indukcijo (celulozna toplotna indukcijska folija), in sušilnim sredstvom v vsebniku.

Vsaka škatla vsebuje eno plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AYVAKYT 25 mg filmsko obložene tablete  
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg filmsko obložene tablete

EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg filmsko obložene tablete

EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg filmsko obložene tablete

EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg filmsko obložene tablete

EU/1/20/1473/003

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24. september 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 15. julij 2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI  
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Za dodatno potrditev varnosti in učinkovitosti avapritiniba pri zdravljenju odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim GIST z mutacijo D842V PDGFRA mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate opazovalne študije varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim GIST z mutacijo D842V PDGFRA.	December 2027

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA 25 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

AYVAKYT 25 mg filmsko obložene tablete  
avapritinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg avapritiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete  
30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki, ne smete pogoltniti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1473/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

AYVAKYT 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA PLASTENKE – 25 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

AYVAKYT 25 mg filmsko obložene tablete  
avapritinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg avapritiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete  
30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki, ne smete pogoltniti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1473/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA 50 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

AYVAKYT 50 mg filmsko obložene tablete  
avapritinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg avapritiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete  
30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki, ne smete pogoltniti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1473/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

AYVAKYT 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**NALEPKA PLASTENKE – 50 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

AYVAKYT 50 mg filmsko obložene tablete  
avapritinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg avapritiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete  
30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki, ne smete pogoltniti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1473/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA 100 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

AYVAKYT 100 mg filmsko obložene tablete  
avapritinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg avapritiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete  
30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki, ne smete pogoltniti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1473/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

AYVAKYT 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA PLASTENKE – 100 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

AYVAKYT 100 mg filmsko obložene tablete  
avapritinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg avapritiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete  
30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki, ne smete pogoltniti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1473/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA 200 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

AYVAKYT 200 mg filmsko obložene tablete  
avapritinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg avapritiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete  
30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki, ne smete pogoltniti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1473/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

AYVAKYT 200 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA PLASTENKE – 200 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

AYVAKYT 200 mg filmsko obložene tablete  
avapritinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg avapritiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete  
30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki, ne smete pogoltniti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1473/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA 300 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

AYVAKYT 300 mg filmsko obložene tablete  
avapritinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg avapritiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete  
30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki, ne smete pogoltniti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1473/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

AYVAKYT 300 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**NALEPKA PLASTENKE – 300 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

AYVAKYT 300 mg filmsko obložene tablete  
avapritinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg avapritiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete  
30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Vsebnika s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki, ne smete pogoltniti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1473/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### AYVAKYT 25 mg filmsko obložene tablete avapritinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo AYVAKYT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AYVAKYT
3. Kako jemati zdravilo AYVAKYT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AYVAKYT
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo AYVAKYT in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo AYVAKYT**

AYVAKYT je zdravilo, ki vsebuje učinkovino avapritinib.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo AYVAKYT**

Zdravilo AYVAKYT se uporablja pri odraslih za zdravljenje agresivne sistemske mastocitoze (ASM), sistemske mastocitoze s pridruženo hematološko neoplazmo (SM-AHN) ali levkemije mastocitov (MCL) po vsaj eni sistemske terapiji. To so motnje, pri katerih telo proizvaja preveč mastocitov, vrste belih krvnih celic. Simptomi se pojavijo, ko preveč mastocitov vstopi v različne organe vašega telesa, kot so jetra, kostni mozeg ali vranica. Ti mastociti sproščajo tudi snovi, kot je histamin, ki povzročajo različne splošne simptome, ki jih morda doživljate, in poškodbe prizadetih organov.

ASM, SM-AHN in MCL se skupaj imenujejo napredovala sistemska mastocitoza (AdvSM, advanced systemic mastocytosis).

##### **Kako deluje zdravilo AYVAKYT**

Zdravilo AYVAKYT v telesu ustavi aktivnost skupine beljakovin, imenovanih kinaze. Mastociti pri bolnikih z AdvSM običajno vključujejo spremembe (mutacije) v genih, ki sodelujejo pri nastajanju posebnih kinaz, povezanih z rastjo in širitvijo teh celic.

Če imate kakršna koli vprašanja o delovanju zdravila AYVAKYT ali zakaj vam je bilo zdravilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AYVAKYT

### Ne jemljite zdravila AYVAKYT:

če ste alergični na avapritinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila AYVAKYT se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste imeli vaskularno anevrizmo (izbočenost in oslabilitev stene krvne žile) ali krvavitev v možganih v zadnjem letu.
- če imate nizko število trombocitov.

Pri tem zdravilu bodite posebej pozorni na naslednje:

- Pojavijo se lahko simptomi, kot so **hud glavobol, težave z vidom, huda zaspanost ali huda šibkost na eni strani telesa (znaki krvavitve v možganih)**. Če se pojavijo, se takoj obrnite na zdravnika in začasno ustavite zdravljenje. Pri bolnikih z AdvSM bo zdravnik ocenil vaše število trombocitov pred začetkom zdravljenja in jih po potrebi spremljal med zdravljenjem z avapritinibom.
- Zdravljenje s tem zdravilom lahko **poveča tveganje za krvavitev**. Avapritinib lahko povzroči krvavitev v prebavilih, na primer v želodcu, danki ali, črevesju. Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli težave s krvavitvijo in če jemljete varfarin, fenpropukumon ali drugo zdravilo za redčenje krvi in preprečevanje krvnih strdkov. Preden začnete jemati avapritinib, se lahko zdravnik odloči, da vam opravi krvne preiskave. Takoj poiščite zdravniško pomoč, če dobite naslednje simptome: kri v blatu ali črno blato, bolečine v trebuhu, izkašljevanje/bruhanje krvi.
- Pojavijo se lahko tudi **izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (znaki kognitivnega učinka)**. Avapritinib lahko včasih spremeni način razmišljanja in pomnjenje informacij. Če se pojavijo ti simptomi ali če družinski član, negovalec ali nekdo, ki vas pozna, opazi vašo pozabljivost ali zmedenost, se obrnite na zdravnika.
- Med zdravljenjem s tem zdravilom takoj obvestite zdravnika, če ste zelo hitro pridobili telesno maso, če se pojavi otekanje obraza ali okončin, imate težave pri dihanju ali opazite kratko sapo. To zdravilo lahko povzroči zastajanje vode (hudo zastajanje tekočine).
- Avapritinib lahko povzroči **nenormalnosti srčnega ritma**. Zdravnik lahko med vašim zdravljenjem z avapritinibom izvede preiskave za ocenitev teh težav. Zdravniku povejte, če se med jemanjem tega zdravila pojavijo omotica, omedlevica ali nenormalen srčni utrip.
- Pojavijo se lahko **hude težave z želodcem in črevesjem (driska, slabost in bruhanje)**. Če se pojavijo ti simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- Med jemanjem tega zdravila lahko postanete **bolj občutljivi na sonce**. Pomembno je, da predele kože, izpostavljene soncu, prekrijete in uporabljate zaščitno kremo z visokim faktorjem zaščite (SPF).

Med jemanjem avapritiniba vas bo zdravnik prosil, da opravljate redne krvne preiskave. Tudi tehtali vas bodo redno.

Za več informacij glejte poglavje 4.

### Otroci in mladostniki

Zdravila AYVAKYT niso preučili pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

### Druga zdravila in zdravilo AYVAKYT

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo AYVAKYT lahko vpliva na druga zdravila, določena druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje tega zdravila.

## **Pred začetkom jemanja zdravila AYVAKYT se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete katero od naslednjih zdravil:**

Naslednja zdravila lahko povečajo učinke avapritiniba in okrepijo njegove neželene učinke:

- boceprevir – uporablja se za zdravljenje hepatitisa C
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir – uporabljajo se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
- klaritrombomicin, eritromicin, telitromicin – uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – uporabljajo se za zdravljenje resnih glivičnih okužb
- konivaptan – uporablja se za zdravljenje nizkih ravni natrija v krvi (hiponatriemija)

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinke avapritiniba:

- rifampicin – uporablja se za zdravljenje tuberkuloze (TB) in nekaterih drugih bakterijskih okužb
- karbamazepin, fenitoin, fosfenitoin, primidon, fenobarbital – uporabljajo se za zdravljenje epilepsije
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) – zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji
- bosentan – uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka
- efavirenz in etravirin – uporabljata se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
- modafinil – uporablja se za zdravljenje motenj spanja
- dabrafenib – uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst raka
- nafcilin – uporablja se za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb
- deksametazon – uporablja se za zmanjševanje vnetja

To zdravilo lahko vpliva na delovanje naslednjih zdravil ali okrepi njihove neželene učinke:

- alfentanil – uporablja se za nadzor bolečine med kirurškimi posegi in zdravstvenimi postopki
- atazanavir – uporablja se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
- midazolam – uporablja se za anestezijo, sedacijo ali zmanjšanje tesnobe
- simvastatin – uporablja se za zdravljenje visokega holesterola
- sirolimus, takrolimus – uporabljata se za preprečevanje zavrnitve organov po presaditvi

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

### **Zdravilo AYVAKYT skupaj s hrano in pijačo**

Med zdravljenjem z zdravilom AYVAKYT ne smete piti soka grenivke ali jesti grenivk.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

#### Nosečnost

To zdravilo se ne priporoča za uporabo med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Med zdravljenjem s tem zdravilom se izogibajte zanositvi, saj lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Zdravnik se bo z vami pogovoril o morebitnih tveganjih jemanja zdravila AYVAKYT med nosečnostjo.

Zdravnik lahko pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom preveri, ali ste noseči.

Ženske, ki lahko zanosijo, in moški s partnerkami, ki lahko zanosijo, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po koncu zdravljenja. O učinkovitih metodah kontracepcije, ki vam ustrezajo, se posvetujte z zdravnikom.

#### Dojenje

Zdravniku povejte, če dojite ali načrtujete dojenje. Ni znano, ali zdravilo AYVAKYT prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem s tem zdravilom in še vsaj 2 tedna po zadnjem odmerku ne smete dojiti. O tem, kako najbolje hraniti dojenčka v tem času, se posvetujte z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo AYVAKYT lahko povzroči simptome, ki vplivajo na vašo sposobnost koncentracije in odzivnosti (glejte poglavje 4). Zato lahko zdravilo AYVAKYT vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bodite še posebej previdni pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev, če se pojavijo ti neželeni učinki.

### **Zdravilo AYVAKYT vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo AYVAKYT**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Katero jakost zdravila AYVAKYT uporabiti**

Priporočeni odmerek zdravila AYVAKYT bo odvisen od vaše bolezni – glejte spodaj.

Zdravilo AYVAKYT je na voljo v tabletah različnih jakosti. Jakosti so 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg in 300 mg. Zdravnik vam bo svetoval glede jakosti in števila tablet, ki jih morate vzeti:

### **Zdravljenje AdvSM**

Priporočeni odmerek je 200 mg peroralno enkrat na dan.

Če se pojavijo neželeni učinki, vam lahko zdravnik spremeni odmerek ali pa zdravljenje začasno ali trajno prekine. Ne spreminjajte odmerka ali prenehajte jemati zdravila AYVAKYT, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Tableto(e) zdravila AYVAKYT zaužijte s kozarcem vode na prazen želodec. Ne jejte najmanj 2 uri pred in vsaj 1 uro po tem, ko ste vzeli zdravilo AYVAKYT.

Če bruha po tem, ko ste vzeli zdravilo AYVAKYT, ne vzemite dodatnega odmerka. Svoj naslednji odmerek vzemite ob predvidenem času.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila AYVAKYT, kot bi smeli**

Če ste nehote vzeli preveč tablet, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo AYVAKYT**

Če izpustite odmerek zdravila AYVAKYT, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če je do vašega naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 8 ur. Svoj naslednji odmerek vzemite ob predvidenem času.

V 8 urah ne vzemite dveh odmerkov, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Najresnejši neželeni učinki**

**Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Zdravniku povejte, če opazite kar koli od naslednjega (glejte tudi poglavje 2):**

- hud glavobol, težave z vidom, huda zaspanost, huda šibkost na eni strani telesa (znaki krvavitve v možganih)
- izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (znaki kognitivnega učinka)



### **Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- spremenjen okus
- izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (kognitivni učinki)
- driska
- siljenje na bruhanje, spahovanje in bruhanje
- spremenjena barva las
- otekanje (npr. stopal, gležnjev, obraza, oči, sklepov)
- utrujenost
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšano število krvnih ploščic, kar je pogosto povezano s hitrim nastajanjem podplutb ali krvavitev
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) in belih krvnih celic

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- omotica
- zmanjšan občutek, odrevenelost, mravljinčenje ali povečana občutljivost za bolečine v rokah in nogah
- krvavitev v možganih
- obilnejše solzenje
- krvavitev iz nosu
- zasoplost
- zgaga
- povečana količina tekočine v trebuhu
- suhost, ki prizadene oči, ustnice, usta in kožo
- zaprtje, napenjanje (plin)
- bolečine v trebuhu
- krvavitev v prebavilih
- izpuščaj
- izpadanje las
- bolečina
- pridobivanje telesne mase
- spremembe električne aktivnosti srca
- nastajanje modric
- krvni testi, ki kažejo povečano obremenitev jeter in visoke ravni bilirubina, snovi, ki jo proizvajajo jetra

**Občasni** (pojavi se lahko pri do 1 od 100 bolnikov)

- tekočina okoli srca
- rdeča ali srbeča koža- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšano delovanje ledvic

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila AYVAKYT**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki platenke in na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je plastenka poškodovana ali kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo AYVAKYT**

- Učinkovina je avapritinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg avapritiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
  - Jedro tablete vsebuje: mikrokristalno celulozo, kopovidon, premrežen natrijev karmelozat in magnezijev stearat (glejte poglavje 2 »Zdravilo AYVAKYT vsebuje natrij«).
  - Obloga tablete vsebuje: smukec, makrogol 3350, poli(vinil alkohol) in titanijev dioksid (E171).

### **Izgled zdravila AYVAKYT in vsebina pakiranja**

Zdravilo AYVAKYT 25 mg filmsko obložene tablete so okrogle, bele tablete premera 5 mm, z vtisom „BLU“ na eni strani in „25“ na drugi.

Zdravilo AYVAKYT je na voljo v plastenkah, ki vsebujejo 30 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje eno plastenko.

Sušilno sredstvo pustite v plastenki.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

### **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Navodilo za uporabo

### AYVAKYT 50 mg filmsko obložene tablete avapritinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo AYVAKYT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AYVAKYT
3. Kako jemati zdravilo AYVAKYT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AYVAKYT
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo AYVAKYT in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo AYVAKYT**

AYVAKYT je zdravilo, ki vsebuje učinkovino avapritinib.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo AYVAKYT**

Zdravilo AYVAKYT se uporablja pri odraslih za zdravljenje agresivne sistemske mastocitoze (ASM), sistemske mastocitoze s pridruženo hematološko neoplazmo (SM-AHN) ali levkemije mastocitov (MCL) po vsaj eni sistemske terapiji. To so motnje, pri katerih telo proizvaja preveč mastocitov, vrste belih krvnih celic. Simptomi se pojavijo, ko preveč mastocitov vstopi v različne organe vašega telesa, kot so jetra, kostni mozeg ali vranica. Ti mastociti sproščajo tudi snovi, kot je histamin, ki povzročajo različne splošne simptome, ki jih morda doživljate, in poškodbe prizadetih organov.

ASM, SM-AHN in MCL se skupaj imenujejo napredovala sistemska mastocitoza (AdvSM, advanced systemic mastocytosis).

##### **Kako deluje zdravilo AYVAKYT**

Zdravilo AYVAKYT v telesu ustavi aktivnost skupine beljakovin, imenovanih kinaze. Mastociti pri bolnikih z AdvSM običajno vključujejo spremembe (mutacije) v genih, ki sodelujejo pri nastajanju posebnih kinaz, povezanih z rastjo in širitvijo teh celic.

Če imate kakršna koli vprašanja o delovanju zdravila AYVAKYT ali zakaj vam je bilo zdravilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AYVAKYT

### Ne jemljite zdravila AYVAKYT:

če ste alergični na avapritinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila AYVAKYT se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste imeli vaskularno anevrizmo (izbočenost in oslabilitev stene krvne žile) ali krvavitev v možganih v zadnjem letu.
- če imate nizko število trombocitov.

Pri tem zdravilu bodite posebej pozorni na naslednje:

- Pojavijo se lahko simptomi, kot so **hud glavobol, težave z vidom, huda zaspanost ali huda šibkost na eni strani telesa (znaki krvavitve v možganih)**. Če se pojavijo, se takoj obrnite na zdravnika in začasno ustavite zdravljenje. Pri bolnikih z AdvSM bo zdravnik ocenil vaše število trombocitov pred začetkom zdravljenja in jih po potrebi spremljal med zdravljenjem z avapritinibom.
- Zdravljenje s tem zdravilom lahko **poveča tveganje za krvavitev**. Avapritinib lahko povzroči krvavitev v prebavilih, na primer v želodcu, danki ali, črevesju. Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli težave s krvavitvijo in če jemljete varfarin, fenprokumon ali drugo zdravilo za redčenje krvi in preprečevanje krvnih strdkov. Preden začnete jemati avapritinib, se lahko zdravnik odloči, da vam opravi krvne preiskave. Takoj poiščite zdravniško pomoč, če dobite naslednje simptome: kri v blatu ali črno blato, bolečine v trebuhu, izkašljevanje/bruhanje krvi.
- Pojavijo se lahko tudi **izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (znaki kognitivnega učinka)**. Avapritinib lahko včasih spremeni način razmišljanja in pomnjenje informacij. Če se pojavijo ti simptomi ali če družinski član, negovalec ali nekdo, ki vas pozna, opazi vašo pozabljivost ali zmedenost, se obrnite na zdravnika.
- Med zdravljenjem s tem zdravilom takoj obvestite zdravnika, če ste zelo hitro pridobili telesno maso, če se pojavi otekanje obraza ali okončin, imate težave pri dihanju ali opazite kratko sapo. To zdravilo lahko povzroči zastajanje vode (hudo zastajanje tekočine).
- Avapritinib lahko povzroči **nenormalnosti srčnega ritma**. Zdravnik lahko med vašim zdravljenjem z avapritinibom izvede preiskave za ocenitev teh težav. Zdravniku povejte, če se med jemanjem tega zdravila pojavijo omotica, omedlevica ali nenormalen srčni utrip.
- Pojavijo se lahko **hude težave z želodcem in črevesjem (driska, slabost in bruhanje)**. Če se pojavijo ti simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- Med jemanjem tega zdravila lahko postanete **bolj občutljivi na sonce**. Pomembno je, da predele kože, izpostavljene soncu, prekrijete in uporabljate zaščitno kremo z visokim faktorjem zaščite (SPF).

Med jemanjem avapritiniba vas bo zdravnik prosil, da opravljate redne krvne preiskave. Tudi tehtali vas bodo redno.

Za več informacij glejte poglavje 4.

### Otroci in mladostniki

Zdravila AYVAKYT niso preučili pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

### Druga zdravila in zdravilo AYVAKYT

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo AYVAKYT lahko vpliva na druga zdravila, določena druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje tega zdravila.

## **Pred začetkom jemanja zdravila AYVAKYT se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete katero od naslednjih zdravil:**

Naslednja zdravila lahko povečajo učinke avapritiniba in okrepijo njegove neželene učinke:

- boceprevir – uporablja se za zdravljenje hepatitisa C
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir – uporabljajo se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
- klaritrombomicin, eritromicin, telitromicin – uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – uporabljajo se za zdravljenje resnih glivičnih okužb
- konivaptan – uporablja se za zdravljenje nizkih ravni natrija v krvi (hiponatriemija)

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinke avapritiniba:

- rifampicin – uporablja se za zdravljenje tuberkuloze (TB) in nekaterih drugih bakterijskih okužb
- karbamazepin, fenitoin, fosfenitoin, primidon, fenobarbital – uporabljajo se za zdravljenje epilepsije
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) – zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji
- bosentan – uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka
- efavirenz in etravirin – uporabljata se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
- modafinil – uporablja se za zdravljenje motenj spanja
- dabrafenib – uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst raka
- nafcilin – uporablja se za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb
- deksametazon – uporablja se za zmanjševanje vnetja

To zdravilo lahko vpliva na delovanje naslednjih zdravil ali okrepi njihove neželene učinke:

- alfentanil – uporablja se za nadzor bolečine med kirurškimi posegi in zdravstvenimi postopki
- atazanavir – uporablja se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
- midazolam – uporablja se za anestezijo, sedacijo ali zmanjšanje tesnobe
- simvastatin – uporablja se za zdravljenje visokega holesterola
- sirolimus, takrolimus – uporabljata se za preprečevanje zavrnitve organov po presaditvi

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

### **Zdravilo AYVAKYT skupaj s hrano in pijačo**

Med zdravljenjem z zdravilom AYVAKYT ne smete piti soka grenivke ali jesti grenivk.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

#### Nosečnost

To zdravilo se ne priporoča za uporabo med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Med zdravljenjem s tem zdravilom se izogibajte zanositvi, saj lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Zdravnik se bo z vami pogovoril o morebitnih tveganjih jemanja zdravila AYVAKYT med nosečnostjo.

Zdravnik lahko pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom preveri, ali ste noseči.

Ženske, ki lahko zanosijo, in moški s partnerkami, ki lahko zanosijo, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po koncu zdravljenja. O učinkovitih metodah kontracepcije, ki vam ustrezajo, se posvetujte z zdravnikom.

#### Dojenje

Povejte svojemu zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojit. Ni znano, ali zdravilo AYVAKYT prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem s tem zdravilom in še vsaj 2 tedna po zadnjem odmerku ne smete dojit. O tem, kako najbolje hraniti dojenčka v tem času, se posvetujte z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo AYVAKYT lahko povzroči simptome, ki vplivajo na vašo sposobnost koncentracije in odzivnosti (glejte poglavje 4). Zato lahko zdravilo AYVAKYT vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bodite še posebej previdni pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev, če se pojavijo ti neželeni učinki.

### **Zdravilo AYVAKYT vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo AYVAKYT**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Katero jakost zdravila AYVAKYT uporabiti**

Priporočeni odmerek zdravila AYVAKYT bo odvisen od vaše bolezni – glejte spodaj.

Zdravilo AYVAKYT je na voljo v tabletah različnih jakosti. Jakosti so 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg in 300 mg. Zdravnik vam bo svetoval glede jakosti in števila tablet, ki jih morate vzeti:

### **Zdravljenje AdvSM**

Priporočeni odmerek je 200 mg peroralno enkrat na dan.

Če se pojavijo neželeni učinki, vam lahko zdravnik spremeni odmerek ali pa zdravljenje začasno ali trajno prekine. Ne spreminjajte odmerka ali prenehajte jemati zdravila AYVAKYT, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Tableto(e) zdravila AYVAKYT zaužijte s kozarcem vode na prazen želodec. Ne jejte najmanj 2 uri pred in vsaj 1 uro po tem, ko ste vzeli zdravilo AYVAKYT.

Če bruha po tem, ko ste vzeli zdravilo AYVAKYT, ne vzemite dodatnega odmerka. Svoj naslednji odmerek vzemite ob predvidenem času.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila AYVAKYT, kot bi smeli**

Če ste nehote vzeli preveč tablet, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo AYVAKYT**

Če izpustite odmerek zdravila AYVAKYT, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če je do vašega naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 8 ur. Svoj naslednji odmerek vzemite ob predvidenem času.

V 8 urah ne vzemite dveh odmerkov, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

## **4. Možni neželeni učinki:**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Najresnejši neželeni učinki**

**Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Zdravniku povejte, če opazite kar koli od naslednjega (glejte tudi poglavje 2):**

- hud glavobol, težave z vidom, huda zaspanost, huda šibkost na eni strani telesa (znaki krvavitve v možganih)
- izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (znaki kognitivnega učinka)

**Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- spremembe v okušanju
- izguba spomina, spremembe v spominu ali zmedenost (kognitivni učinki)
- driska
- siljenje na bruhanje, spahovanje in bruhanje
- spremenjena barva las
- otekanje (npr. stopala, gleženj, obraz, oko, sklep)
- utrujenost
- krvne preiskave, ki kažejo nizko število trombocitov, pogosto povezane z lahkimi modricami ali krvavitvami
- krvni testi, ki kažejo zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) in belih krvnih celic

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- omotica
- zmanjšan občutek, odrevenelost, mravljinčenje ali povečana občutljivost za bolečine v rokah in nogah
- krvavitev v možganih
- obilnejše solzenje
- krvavitev iz nosu
- zasoplost
- zgaga
- povečana količina tekočine v trebuhu
- krvavitev v možganih
- suhost, ki prizadene oči, ustnice, usta in kožo
- zaprtje, napenjanje (plin)
- bolečine v trebuhu
- krvavitev v prebavilih
- izpuščaj
- izpadanje las
- bolečina
- pridobivanje telesne mase
- spremembe električne aktivnosti srca
- nastajanje modric
- krvni testi, ki kažejo povečano obremenitev jeter in visoke ravni bilirubina, snovi, ki jo proizvajajo jetra

**Občasni** (pojavi se lahko pri do 1 od 100 bolnikov)

- tekočina okoli srca
- rdeča ali srbeča koža
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšano delovanje ledvic

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila AYVAKYT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki platenke in na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je platenka poškodovana ali kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo AYVAKYT

- Učinkovina je avapritinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg avapritiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
  - Jedro tablete vsebuje: mikrokristalno celulozo, kopovidon, premrežen natrijev karmelozat in magnezijev stearat (glejte poglavje 2 »Zdravilo AYVAKYT vsebuje natrij«).
  - Obloga tablete vsebuje: smukec, makrogol 3350, poli(vinil alkohol) in titanijev dioksid (E171).

### Izgled zdravila AYVAKYT in vsebina pakiranja

Zdravilo AYVAKYT 50 mg filmsko obložene tablete so okrogle, bele tablete premera 6 mm, z vtisom „BLU“ na eni strani in „50“ na drugi.

Zdravilo AYVAKYT je na voljo v plastenkah, ki vsebujejo 30 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje eno platenko.

Sušilno sredstvo pustite v plastenki.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

E-pošta: [MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

### Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet".

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

### Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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



## Navodilo za uporabo

### AYVAKYT 100 mg filmsko obložene tablete avapritinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo AYVAKYT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AYVAKYT
3. Kako jemati zdravilo AYVAKYT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AYVAKYT
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo AYVAKYT in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo AYVAKYT**

AYVAKYT je zdravilo, ki vsebuje učinkovino avapritinib.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo AYVAKYT**

Zdravilo AYVAKYT se uporablja pri odraslih za zdravljenje:

- raka prebavil, imenovanega gastrointestinalni stromalni tumor (GIST), kadar ga ni mogoče kirurško zdraviti (neresektabilnim) ali se je razširil na druge dele telesa (metastatskim) in ima specifično mutacijo (D842V) v genu za protein kinazo alfa receptorja rastnega faktorja, ki izhaja iz trombocitov (PDGFRA).
- agresivne sistemske mastocitoze (ASM), sistemske mastocitoze s pridruženo hematološko neoplazmo (SM-AHN) ali levkemijo mastocitov (MCL) po vsaj eni sistemski terapiji. To so motnje, pri katerih telo proizvaja preveč mastocitov, vrste belih krvnih celic. Simptomi se pojavijo, ko preveč mastocitov vstopi v različne organe vašega telesa, kot so jetra, kostni mozeg ali vranica. Ti mastociti sproščajo tudi snovi, kot je histamin, ki povzročajo različne splošne simptome, ki jih morda doživljate, in poškodbe prizadetih organov. ASM, SM-AHN in MCL se skupaj imenujejo napreduvala sistemska mastocitoza (AdvSM).

##### **Kako deluje zdravilo AYVAKYT**

Zdravilo AYVAKYT v telesu ustavi aktivnost skupine beljakovin, imenovanih kinaze. Mastociti pri bolnikih z AdvSM ali celicami, ki so rakave, običajno vključujejo spremembe (mutacije) v genih, ki sodelujejo pri nastajanju posebnih kinaz, povezanih z rastjo in širitvijo teh celic.

Če imate kakršna koli vprašanja o delovanju zdravila AYVAKYT ali zakaj vam je bilo zdravilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AYVAKYT

### Ne jemljite zdravila AYVAKYT:

- če ste alergični na avapritinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila AYVAKYT se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste imeli vaskularno anevrizmo (izbočenost in oslabitev stene krvne žile) ali **krvavitev v možganih** v zadnjem letu.
- če imate **nizko število trombocitov**.

Pri tem zdravilu bodite posebej pozorni na naslednje:

- Pojavijo se lahko simptomi, kot so **hud glavobol, težave z vidom, huda zaspanost ali huda šibkost na eni strani telesa (znaki krvavitve v možganih)**. Če se pojavijo, se takoj obrnite na zdravnika in začasno ustavite zdravljenje. Pri bolnikih z AdvSM bo zdravnik ocenil vaše število trombocitov pred začetkom zdravljenja in jih po potrebi spremljal med zdravljenjem z avapritinibom.
- Zdravljenje s tem zdravilom lahko **poveča tveganje za krvavitev**. Avapritinib lahko povzroči krvavitev v prebavilih, na primer v želodcu, danki ali črevesju. Pri bolnikih z GIST lahko avapritinib povzroči tudi krvavitev v jetrih, ter krvavitev tumorja. Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli težave s krvavitvijo in če jemljete varfarin, fenprokumon ali drugo zdravilo za redčenje krvi in preprečevanje krvnih strdkov. Preden začnete jemati avapritinib, se lahko zdravnik odloči, da vam opravi krvne preiskave. Takoj poiščite zdravniško pomoč, če dobite naslednje simptome: kri v blatu ali črno blato, bolečine v trebuhu, izkašljevanje/bruhanje krvi.
- Pojavijo se lahko tudi **izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (znaki kognitivnega učinka)**. Avapritinib lahko včasih spremeni način razmišljanja in pomnjenje informacij. Če se pojavijo ti simptomi ali če družinski član, negovalec ali nekdo, ki vas pozna, opazi vašo pozabljivost ali zmedenost, se obrnite na zdravnika.
- Med zdravljenjem s tem zdravilom takoj obvestite zdravnika, če ste zelo hitro pridobili telesno maso, če se pojavi otekanje obraza ali okončin, imate težave pri dihanju ali opazite kratko sapo. To zdravilo lahko povzroči zastajanje vode (hudo zastajanje tekočine).
- Avapritinib lahko povzroči **nenormalnosti srčnega ritma**. Zdravnik lahko med vašim zdravljenjem z avapritinibom izvede preiskave za ocenitev teh težav. Zdravniku povejte, če se med jemanjem tega zdravila pojavijo omotica, omedlevica ali nenormalen srčni utrip.
- Pojavijo se lahko **hude težave z želodcem in črevesjem (driska, slabost in bruhanje)**. Če se pojavijo ti simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- Med jemanjem tega zdravila lahko postanete **bolj občutljivi na sonce**. Pomembno je, da predele kože, izpostavljene soncu, prekrijete in uporabljate zaščitno kremo z visokim faktorjem zaščite (SPF).

Med jemanjem avapritiniba vas bo zdravnik prosil, da opravljate redne krvne preiskave. Tudi tehtali vas bodo redno.

Za več informacij glejte poglavje 4.

### Otroci in mladostniki

Zdravila AYVAKYT niso preučili pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

### Druga zdravila in zdravilo AYVAKYT

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo AYVAKYT lahko vpliva na druga zdravila, določena druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje tega zdravila.

**Pred začetkom jemanja zdravila AYVAKYT se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete katero od naslednjih zdravil:**

- Naslednja zdravila lahko povečajo učinke avapritiniba in okrepijo njegove neželene učinke:
- boceprevir – uporablja se za zdravljenje hepatitisa C
  - kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir – uporabljajo se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
  - klaritrombomicin, eritromicin, telitromicin – uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb
  - itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – uporabljajo se za zdravljenje resnih glivičnih okužb
  - konivaptan – uporablja se za zdravljenje nizkih ravni natrija v krvi (hiponatriemija)

- Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinke avapritiniba:
- rifampicin – uporablja se za zdravljenje tuberkuloze (TB) in nekaterih drugih bakterijskih okužb
  - karbamazepin, fenitoin, fosfenitoin, primidon, fenobarbital – uporabljajo se za zdravljenje epilepsije
  - šentjanževka (*Hypericum perforatum*) – zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji
  - bosentan – uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka
  - efavirenz in etravirin – uporabljata se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
  - modafinil – uporablja se za zdravljenje motenj spanja
  - dabrafenib – uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst raka
  - nafcilin – uporablja se za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb
  - deksametazon – uporablja se za zmanjševanje vnetja

- To zdravilo lahko vpliva na delovanje naslednjih zdravil ali okrepi njihove neželene učinke:
- alfentanil – uporablja se za nadzor bolečine med kirurškimi posegi in zdravstvenimi postopki
  - atazanavir – uporablja se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
  - midazolam – uporablja se za anestezijo, sedacijo ali zmanjšanje tesnobe
  - simvastatin – uporablja se za zdravljenje visokega holesterola
  - sirolimus, takrolimus – uporabljata se za preprečevanje zavrnitve organov po presaditvi

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

**Zdravilo AYVAKYT skupaj s hrano in pijačo**

Med zdravljenjem z zdravilom AYVAKYT ne smete piti soka grenivke ali jesti grenivk.

**Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

To zdravilo se ne priporoča za uporabo med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Med zdravljenjem s tem zdravilom se izogibajte zanositvi, saj lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Zdravnik se bo z vami pogovoril o morebitnih tveganjih jemanja zdravila AYVAKYT med nosečnostjo.

Zdravnik lahko pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom preveri, ali ste noseči.

Ženske, ki lahko zanosijo, in moški s partnerkami, ki lahko zanosijo, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po koncu zdravljenja. O učinkovitih metodah kontracepcije, ki vam ustrezajo, se posvetujte z zdravnikom.

Dojenje

Zdravniku povejte, če dojite ali načrtujete dojenje. Ni znano, ali zdravilo AYVAKYT prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem s tem zdravilom in še vsaj 2 tedna po zadnjem odmerku ne smete dojiti. O tem, kako najbolje hraniti dojenčka v tem času, se posvetujte z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo AYVAKYT lahko povzroči simptome, ki vplivajo na vašo sposobnost koncentracije in odzivnosti (glejte poglavje 4). Zato lahko zdravilo AYVAKYT vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bodite še posebej previdni pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev, če se pojavijo ti neželeni učinki.

### **Zdravilo AYVAKYT vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo AYVAKYT**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Katero jakost zdravila AYVAKYT uporabiti**

Priporočeni odmerek zdravila AYVAKYT bo odvisen od vaše bolezni – glejte spodaj.

Zdravilo AYVAKYT je na voljo v tabletah različnih jakosti. Jakosti so 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg in 300 mg. Zdravnik vam bo svetoval glede jakosti in števila tablet, ki jih morate vzeti:

### **Zdravljenje GIST**

Priporočeni odmerek je 300 mg peroralno enkrat na dan.

### **Zdravljenje AdvSM**

Priporočeni odmerek je 200 mg peroralno enkrat na dan.

Če se pojavijo neželeni učinki, vam lahko zdravnik spremeni odmerek ali pa zdravljenje začasno ali trajno prekine. Ne spreminjajte odmerka ali prenehajte jemati zdravila AYVAKYT, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Tableto(e) zdravila AYVAKYT zaužijte s kozarcem vode na prazen želodec. Ne jejte najmanj 2 uri pred in vsaj 1 uro po tem, ko ste vzeli zdravilo AYVAKYT.

Če bruha po tem, ko ste vzeli zdravilo AYVAKYT, ne vzemite dodatnega odmerka. Svoj naslednji odmerek vzemite ob predvidenem času.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila AYVAKYT, kot bi smeli**

Če ste nehote vzeli preveč tablet, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo AYVAKYT**

Če izpustite odmerek zdravila AYVAKYT, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če je do vašega naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 8 ur. Svoj naslednji odmerek vzemite ob predvidenem času.

V 8 urah ne vzemite dveh odmerkov, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Najresnejši neželeni učinki**

**Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Zdravniku povejte, če opazite kar koli od naslednjega (glejte tudi poglavje 2):**

- hud glavobol, težave z vidom, huda zaspanost, huda šibkost na eni strani telesa (znaki krvavitve v možganih)
- izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (znaki kognitivnega učinka)

## **Drugi neželeni učinki pri bolnikih z GIST lahko vključujejo**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšan tek
- izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (kognitivni učinki)
- omotica
- spremenjen okus
- povečano solzenje
- bolečine v trebuhu
- siljenje na bruhanje, spahovanje in bruhanje
- driska
- suhost, ki vpliva na oči, ustnice, usta in kožo
- zgaga
- spremenjena barva las
- izpuščaj
- otekanje (npr. stopal, gležnjev, obraza, oči, sklepov)
- utrujenost
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) in belih krvnih celic
- krvne preiskave, ki kažejo povečano obremenitev jeter in visoke ravni bilirubina, snovi, ki nastaja v jetrih

**Pogosti** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- rdeče ali boleče oči, zamegljen vid
- dehidracija
- nizka raven albumina v krvi
- depresija
- tesnoba
- težave pri tem, da zaspate (nespečnost)
- krvavitev v možganih
- zmanjšano občutenje, otopelost, ščemenje ali povečana občutljivost na bolečine v rokah in nogah
- občutek šibkosti ali neobičajna zaspanost
- motnje govora ali hripav glas
- motnje gibanja
- glavobol
- tremor
- krvavitev v očesu
- povečana občutljivost na svetlobo
- zvišan krvni tlak
- kratka sapa
- zamašen nos
- kašelj, vključno s produktivnim kašljem s sluzjo
- krvavitev v prebavilih
- povečanje tekočine v trebuhu
- zaprtost, flatulenca (vetrovi)
- težave s požiranjem
- boleča usta, ustnice ali jezik, soor
- povečano slinjenje
- pordela ali srbeča koža
- obarvanje kože
- izpadanje las
- bolečine
- mišični krči
- kri v urinu
- povišana telesna temperatura ali občutek splošnega nelagodja
- spremembe električne aktivnosti srca
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase

- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšano število krvnih ploščic, kar je pogosto povezano s hitrim nastajanjem podplutb ali krvavitev
- krvne preiskave, ki kažejo spremenjene količine mineralov v krvi
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšano delovanje ledvic
- krvne preiskave, ki kažejo povečano razgradnjo mišic

**Občasni** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- krvavitev tumorja
- tekočina okoli srca
- krvavitev v jetrih

**Drugi neželeni učinki pri bolnikih z AdvSM lahko vključujejo**

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- spremembe v okušanju
- izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (kognitivni učinki)
- driska
- siljenje na bruhanje, spahovanje in bruhanje
- spremenjena barva las
- otekanje (npr. stopal, gležnjev, obraza, oči, sklepov)
- utrujenost
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšano število krvnih ploščic, kar je pogosto povezano s hitrim nastajanjem podplutb ali krvavitev
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) in belih krvnih celic

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- omotica
- zmanjšan občutek, odrevenelost, mravljinčenje ali povečana občutljivost za bolečine v rokah in nogah
- krvavitev v možganih
- obilnejše solzenje
- krvavitev iz nosu
- zasoplost
- zgaga
- krvavitev v možganih
- suhost, ki prizadene oči, ustnice, usta in kožo
- zaprtje, napenjanje (plin)
- bolečine v trebuhu
- krvavitev v prebavilih
- izpuščaj
- izpadanje las
- bolečina
- pridobivanje telesne mase
- spremembe električne aktivnosti srca
- nastajanje modric
- krvni testi, ki kažejo povečano obremenitev jeter in visoke ravni bilirubina, snovi, ki jo proizvajajo jetra

**Občasni** (pojavijo se lahko pri do 1 od 100 bolnikov)

- tekočina okoli srca
- rdeča ali srbeča koža
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšano delovanje ledvic

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila AYVAKYT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke in na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je plastenka poškodovana ali kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo AYVAKYT

- Učinkovina je avapritinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg avapritiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
  - Jedro tablete vsebuje: mikrokristalno celulozo, kopovidon, premrežen natrijev karmelozat in magnezijev stearat (glejte poglavje 2 „Zdravilo AYVAKYT vsebuje natrij“).
  - Obloga tablete vsebuje: smukec, makrogol 3350, polivinil alkohol in titanov dioksid (E171).
  - Tiskarsko črnilo vsebuje: glazura šelaka 45 % (20 % esterificiranega) v etanolu, barvilo briljantno modro FCF (E133), titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172) in propilenglikol.

### Izgled zdravila AYVAKYT in vsebina pakiranja

Zdravilo AYVAKYT 100 mg filmsko obložene tablete so okrogle, bele tablete premera 9 mm, z modrim napisom „BLU“ na eni strani in „100“ na drugi.

Zdravilo AYVAKYT je na voljo v plastenkah, ki vsebujejo 30 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje eno plastenko.

Sušilno sredstvo pustite v plastenki.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL  
Tél/Tel/Τηλ/Τηφ/Τηλ/Σίμι/Puh: +31 85 064 4001  
e-pošta: [MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

### **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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



## Navodilo za uporabo

### AYVAKYT 200 mg filmsko obložene tablete avapritinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo AYVAKYT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AYVAKYT
3. Kako jemati zdravilo AYVAKYT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AYVAKYT
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo AYVAKYT in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo AYVAKYT**

AYVAKYT je zdravilo, ki vsebuje učinkovino avapritinib.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo AYVAKYT**

Zdravilo AYVAKYT se uporablja pri odraslih za zdravljenje:

- raka prebavil, imenovanega gastrointestinalni stromalni tumor (GIST), kadar ga ni mogoče kirurško zdraviti (neresektabilnim) ali se je razširil na druge dele telesa (metastatskim) in ima specifično mutacijo (D842V) v genu za protein kinazo alfa receptorja rastnega faktorja, ki izhaja iz trombocitov (PDGFRA).
- agresivne sistemske mastocitoze (ASM), sistemske mastocitoze s pridruženo hematološko neoplazmo (SM-AHN) ali levkemijo mastocitov (MCL) po vsaj eni sistemski terapiji. To so motnje, pri katerih telo proizvaja preveč mastocitov, vrste belih krvnih celic. Simptomi se pojavijo, ko preveč mastocitov vstopi v različne organe vašega telesa, kot so jetra, kostni mozeg ali vranica. Ti mastociti sproščajo tudi snovi, kot je histamin, ki povzročajo različne splošne simptome, ki jih morda doživljate, in poškodbe prizadetih organov. ASM, SM-AHN in MCL se skupaj imenujejo napredovala sistemska mastocitoza (AdvSM).

##### **Kako deluje zdravilo AYVAKYT**

Zdravilo AYVAKYT v telesu ustavi aktivnost skupine beljakovin, imenovanih kinaze. Mastociti pri bolnikih z AdvSM ali celicami, ki so rakave, običajno vključujejo spremembe (mutacije) v genih, ki sodelujejo pri nastajanju posebnih kinaz, povezanih z rastjo in širitvijo teh celic.

Če imate kakršna koli vprašanja o delovanju zdravila AYVAKYT ali zakaj vam je bilo zdravilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AYVAKYT

### Ne jemljite zdravila AYVAKYT:

- če ste alergični na avapritinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila AYVAKYT se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste imeli vaskularno anevrizmo (izbočenost in oslabilitev stene krvne žile) ali krvavitev v možganih v zadnjem letu.
- če imate nizko število trombocitov.

Pri tem zdravilu bodite posebej pozorni na naslednje:

- Pojavijo se lahko simptomi, kot so **hud glavobol, težave z vidom, huda zaspanost ali huda šibkost na eni strani telesa (znaki krvavitve v možganih)**. Če se pojavijo, se takoj obrnite na zdravnika in začasno ustavite zdravljenje. Pri bolnikih z AdvSM bo zdravnik ocenil vaše število trombocitov pred začetkom zdravljenja in jih po potrebi spremljal med zdravljenjem z avapritinibom.
- Zdravljenje s tem zdravilom lahko **poveča tveganje za krvavitev**. Avapritinib lahko povzroči krvavitev v prebavilih, na primer v želodcu, danki ali črevesju. Pri bolnikih z GIST lahko avapritinib povzroči tudi krvavitev v jetrih, ter krvavitev tumorja. Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli težave s krvavitvijo in če jemljete varfarin, fenprokumon ali drugo zdravilo za redčenje krvi in preprečevanje krvnih strdkov. Preden začnete jemati avapritinib, se lahko zdravnik odloči, da vam opravi krvne preiskave. Takoj poiščite zdravniško pomoč, če dobite naslednje simptome: kri v blatu ali črno blato, bolečine v trebuhu, izkašljevanje/bruhanje krvi.
- Pojavijo se lahko tudi **izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (znaki kognitivnega učinka)**. Avapritinib lahko včasih spremeni način razmišljanja in pomnjenje informacij. Če se pojavijo ti simptomi ali če družinski član, negovalec ali nekdo, ki vas pozna, opazi vašo pozabljivost ali zmedenost, se obrnite na zdravnika.
- Med zdravljenjem s tem zdravilom takoj obvestite zdravnika, če ste zelo hitro pridobili telesno maso, če se pojavi otekanje obraza ali okončin, imate težave pri dihanju ali opazite kratko sapo. To zdravilo lahko povzroči zastajanje vode (hudo zastajanje tekočine).
- Avapritinib lahko povzroči **nenormalnosti srčnega ritma**. Zdravnik lahko med vašim zdravljenjem z avapritinibom izvede preiskave za ocenitev teh težav. Zdravniku povejte, če se med jemanjem tega zdravila pojavijo omotica, omedlevica ali nenormalen srčni utrip.
- Pojavijo se lahko **hude težave z želodcem in črevesjem (driska, slabost in bruhanje)**. Če se pojavijo ti simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- Med jemanjem tega zdravila lahko postanete **bolj občutljivi na sonce**. Pomembno je, da predele kože, izpostavljene soncu, prekrijete in uporabljate zaščitno kremo z visokim faktorjem zaščite (SPF).

Med jemanjem avapritiniba vas bo zdravnik prosil, da opravljate redne krvne preiskave. Tudi tehtali vas bodo redno.

Za več informacij glejte poglavje 4.

### Otroci in mladostniki

Zdravila AYVAKYT niso preučili pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

### Druga zdravila in zdravilo AYVAKYT

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo AYVAKYT lahko vpliva na druga zdravila, določena druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje tega zdravila.

**Pred začetkom jemanja zdravila AYVAKYT se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete katero od naslednjih zdravil:**

- Naslednja zdravila lahko povečajo učinke avapritiniba in okrepijo njegove neželene učinke:
- boceprevir – uporablja se za zdravljenje hepatitisa C
  - kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir – uporabljajo se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
  - klaritrombomicin, eritromicin, telitrombicin – uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb
  - itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – uporabljajo se za zdravljenje resnih glivičnih okužb
  - konivaptan – uporablja se za zdravljenje nizkih ravni natrija v krvi (hiponatriemija)

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinke avapritiniba:

- rifampicin – uporablja se za zdravljenje tuberkuloze (TB) in nekaterih drugih bakterijskih okužb
- karbamazepin, fenitoin, fosfenitoin, primidon, fenobarbital – uporabljajo se za zdravljenje epilepsije
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) – zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji
- bosentan – uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka
- efavirenz in etravirin – uporabljata se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
- modafinil – uporablja se za zdravljenje motenj spanja
- dabrafenib – uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst raka
- nafcilin – uporablja se za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb
- deksametazon – uporablja se za zmanjševanje vnetja

To zdravilo lahko vpliva na delovanje naslednjih zdravil ali okrepi njihove neželene učinke:

- alfentanil – uporablja se za nadzor bolečine med kirurškimi posegi in zdravstvenimi postopki
- atazanavir – uporablja se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
- midazolam – uporablja se za anestezijo, sedacijo ali zmanjšanje tesnobe
- simvastatin – uporablja se za zdravljenje visokega holesterola
- sirolimus, takrolimus – uporabljata se za preprečevanje zavrnitve organov po presaditvi

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

**Zdravilo AYVAKYT skupaj s hrano in pijačo**

Med zdravljenjem z zdravilom AYVAKYT ne smete piti soka grenivke ali jesti grenivk.

**Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

To zdravilo se ne priporoča za uporabo med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Med zdravljenjem s tem zdravilom se izogibajte zanositvi, saj lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Zdravnik se bo z vami pogovoril o morebitnih tveganjih jemanja zdravila AYVAKYT med nosečnostjo.

Zdravnik lahko pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom preveri, ali ste noseči.

Ženske, ki lahko zanosijo, in moški s partnerkami, ki lahko zanosijo, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po koncu zdravljenja. O učinkovitih metodah kontracepcije, ki vam ustrezajo, se posvetujte z zdravnikom.

Dojenje

Zdravniku povejte, če dojite ali načrtujete dojenje. Ni znano, ali zdravilo AYVAKYT prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem s tem zdravilom in še vsaj 2 tedna po zadnjem odmerku ne smete dojiti. O tem, kako najbolje hraniti dojenčka v tem času, se posvetujte z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo AYVAKYT lahko povzroči simptome, ki vplivajo na vašo sposobnost koncentracije in odzivnosti (glejte poglavje 4). Zato lahko zdravilo AYVAKYT vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bodite še posebej previdni pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev, če se pojavijo ti neželeni učinki.

### **Zdravilo AYVAKYT vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo AYVAKYT**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Katero jakost zdravila AYVAKYT uporabiti**

Priporočeni odmerek zdravila AYVAKYT bo odvisen od vaše bolezni – glejte spodaj.

Zdravilo AYVAKYT je na voljo v tabletah različnih jakosti. Jakosti so 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg in 300 mg. Zdravnik vam bo svetoval glede jakosti in števila tablet, ki jih morate vzeti:

### **Zdravljenje GIST**

Priporočeni odmerek je 300 mg peroralno enkrat na dan.

### **Zdravljenje AdvSM**

Priporočeni odmerek je 200 mg peroralno enkrat na dan.

Če se pojavijo neželeni učinki, vam lahko zdravnik spremeni odmerek ali pa zdravljenje začasno ali trajno prekine. Ne spreminjajte odmerka ali prenehajte jemati zdravila AYVAKYT, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Tableto(e) zdravila AYVAKYT zaužijte s kozarcem vode na prazen želodec. Ne jejte najmanj 2 uri pred in vsaj 1 uro po tem, ko ste vzeli zdravilo AYVAKYT.

Če bruha po tem, ko ste vzeli zdravilo AYVAKYT, ne vzemite dodatnega odmerka. Svoj naslednji odmerek vzemite ob predvidenem času.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila AYVAKYT, kot bi smeli**

Če ste nehote vzeli preveč tablet, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo AYVAKYT**

Če izpustite odmerek zdravila AYVAKYT, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če je do vašega naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 8 ur. Svoj naslednji odmerek vzemite ob predvidenem času.

V 8 urah ne vzemite dveh odmerkov, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Najresnejši neželeni učinki**

**Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Zdravniku povejte, če opazite kar koli od naslednjega (glejte tudi poglavje 2):**

- hud glavobol, težave z vidom, huda zaspanost, huda šibkost na eni strani telesa (znaki krvavitve v možganih)
- izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (znaki kognitivnega učinka)

## **Drugi neželeni učinki pri bolnikih z GIST lahko vključujejo**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšan tek
- izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (kognitivni učinki)
- omotica
- spremenjen okus
- povečano solzenje
- bolečine v trebuhu
- siljenje na bruhanje, spahovanje in bruhanje
- driska
- suhost, ki vpliva na oči, ustnice, usta in kožo
- zgaga
- spremenjena barva las
- izpuščaj
- otekanje (npr. stopal, gležnjev, obraza, oči, sklepov)
- utrujenost
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) in belih krvnih celic
- krvne preiskave, ki kažejo povečano obremenitev jeter in visoke ravni bilirubina, snovi, ki nastaja v jetrih

**Pogosti** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- rdeče ali boleče oči, zamegljen vid
- dehidracija
- nizka raven albumina v krvi
- depresija
- tesnoba
- težave pri tem, da zaspate (nespečnost)
- krvavitev v možganih
- zmanjšano občutenje, otopelost, ščemenje ali povečana občutljivost na bolečine v rokah in nogah
- občutek šibkosti ali neobičajna zaspanost
- motnje govora ali hripav glas
- motnje gibanja
- glavobol
- tremor
- krvavitev v očesu
- povečana občutljivost na svetlobo
- zvišan krvni tlak
- kratka sapa
- zamašen nos
- kašelj, vključno s produktivnim kašljem s sluzjo
- krvavitev v prebavilih
- povečanje tekočine v trebuhu
- zaprtost, flatulenca (vetrovi)
- težave s požiranjem
- boleča usta, ustnice ali jezik, soor
- povečano slinjenje
- pordela ali srbeča koža
- obarvanje kože
- izpadanje las
- bolečine
- mišični krči
- kri v urinu
- povišana telesna temperatura ali občutek splošnega nelagodja
- spremembe električne aktivnosti srca
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase

- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšano število krvnih ploščic, kar je pogosto povezano s hitrim nastajanjem podplutb ali krvavitev
- krvne preiskave, ki kažejo spremenjene količine mineralov v krvi
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšano delovanje ledvic
- krvne preiskave, ki kažejo povečano razgradnjo mišic

**Občasni** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- krvavitev tumorja
- tekočina okoli srca
- krvavitev v jetrih

**Drugi neželeni učinki pri bolnikih z AdvSM lahko vključujejo**

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- spremembe v okušanju
- izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (kognitivni učinki)
- driska
- siljenje na bruhanje, spahovanje in bruhanje
- spremenjena barva las
- otekanje (npr. stopal, gležnjev, obraza, oči, sklepov)
- utrujenost
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšano število krvnih ploščic, kar je pogosto povezano s hitrim nastajanjem podplutb ali krvavitev
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) in belih krvnih celic

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- omotica
- zmanjšan občutek, odrevenelost, mravljinčenje ali povečana občutljivost za bolečine v rokah in nogah
- krvavitev v možganih
- obilnejše solzenje
- krvavitev iz nosu
- zasoplost
- zgaga
- povečana količina tekočine v trebuhu
- krvavitev v možganih
- suhost, ki prizadene oči, ustnice, usta in kožo
- zaprtje, napenjanje (plin)
- bolečine v trebuhu
- krvavitev v prebavilih
- izpuščaj
- izpadanje las
- bolečina
- pridobivanje telesne mase
- spremembe električne aktivnosti srca
- nastajanje modric
- krvni testi, ki kažejo povečano obremenitev jeter in visoke ravni bilirubina, snovi, ki jo proizvajajo jetra

**Občasni** (pojavijo se lahko pri do 1 od 100 bolnikov)

- tekočina okoli srca
- rdeča ali srbeča koža
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšano delovanje ledvic

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila AYVAKYT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke in na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je plastenka poškodovana ali kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo AYVAKYT

- Učinkovina je avapritinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg avapritiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
  - Jedro tablete vsebuje: mikrokristalno celulozo, kopovidon, premrežen natrijev karmelozat in magnezijev stearat (glejte poglavje 2 „Zdravilo AYVAKYT vsebuje natrij“).
  - Obloga tablete vsebuje: smukec, makrogol 3350, poli(vinil alkohol) in titanov dioksid (E171).
  - Tiskarsko črnilo vsebuje: glazura šelaka 45 % (20 % esterificiranega) v etanolu, barvilo briljantno modro FCF (E133), titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172) in propilen glikol.

### Izgled zdravila AYVAKYT in vsebina pakiranja

Zdravilo AYVAKYT 200 mg filmsko obložene tablete so ovalne, bele tablete dolžine 16 mm in širine 8 mm, z modrim napisom „BLU“ na eni strani in „200“ na drugi.

Zdravilo AYVAKYT je na voljo v plastenkah, ki vsebujejo 30 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje eno plastenko.

Sušilno sredstvo pustite v plastenki.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL  
Tél/Tel/Тел/Тlf/Τηλ/Σίμι/Puh: +31 85 064 4001  
e-pošta: [MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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



## Navodilo za uporabo

### AYVAKYT 300 mg filmsko obložene tablete avapritinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo AYVAKYT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AYVAKYT
3. Kako jemati zdravilo AYVAKYT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AYVAKYT
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo AYVAKYT in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo AYVAKYT**

AYVAKYT je zdravilo, ki vsebuje učinkovino avapritinib.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo AYVAKYT**

Zdravilo AYVAKYT se uporablja pri odraslih za zdravljenje raka prebavil, imenovanega gastrointestinalni stromalni tumor (GIST), kadar ga ni mogoče kirurško zdraviti (neresektabilnim) ali se je razširil na druge dele telesa (metastatskim) in ima specifično mutacijo (D842V) v genu za protein kinazo alfa receptorja rastnega faktorja, ki izhaja iz trombocitov (PDGFRA).

##### **Kako deluje zdravilo AYVAKYT**

Zdravilo AYVAKYT v telesu ustavi aktivnost skupine beljakovin, imenovanih kinaze. Celice, ki so rakave, običajno vključujejo spremembe (mutacije) v genih, ki sodelujejo pri nastajanju posebnih kinaz, povezanih z rastjo in širitvijo teh celic.

Če imate kakršna koli vprašanja o delovanju zdravila AYVAKYT ali zakaj vam je bilo zdravilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AYVAKYT**

##### **Ne jemljite zdravila AYVAKYT:**

- če ste alergični na avapritinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila AYVAKYT se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- **če ste imeli vaskularno anevrizmo** (izbočenost in oslabitev stene krvne žile) ali **krvavitev v možganih** v zadnjem letu.

Pri tem zdravlilu bodite posebej pozorni na naslednje:

- Pojavijo se lahko simptomi, kot so **hud glavobol, težave z vidom, huda zaspanost ali huda šibkost na eni strani telesa (znaki krvavitve v možganih)**. Če se pojavijo, se takoj obrnite na zdravnika in začasno ustavite zdravljenje.
- Zdravljenje s tem zdravilom lahko **poveča tveganje za krvavitev**. Avapritinib lahko povzroči krvavitev v prebavilih, na primer v želodcu, danki ali črevesju. Pri bolnikih z GIST lahko avapritinib povzroči tudi krvavitev v jetrih, ter krvavitev tumorja. Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli težave s krvavitvijo in če jemljete varfarin, fenprokumon ali drugo zdravilo za redčenje krvi in preprečevanje krvnih strdkov. Preden začnete avapritinibAYVAKYT, se lahko zdravnik odloči, da vam opravi krvne preiskave. Takoj poiščite zdravniško pomoč, če dobite naslednje simptome: kri v blatu ali črno blato, bolečine v trebuhu, izkašljevanje/bruhanje krvi.
- Pojavijo se lahko tudi **izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (znaki kognitivnega učinka)**. Avapritinib lahko včasih spremeni način razmišljanja in pomnjenje informacij. Če se pojavijo ti simptomi ali če družinski član, negovalec ali nekdo, ki vas pozna, opazi vašo pozabljivost ali zmedenost, se obrnite na zdravnika.
- Med zdravljenjem s tem zdravilom takoj obvestite zdravnika, **če ste zelo hitro pridobili telesno maso, če se pojavi otekanje obraza ali okončin, imate težave pri dihanju ali opazite kratko sapo**. To zdravilo lahko povzroči zastajanje vode (hudo zastajanje tekočine).
- Avapritinib lahko povzroči **nenormalnosti srčnega ritma**. Zdravnik lahko med vašim zdravljenjem z avapritinibom izvede preiskave za ocenitev teh težav. Zdravniku povejte, če se med jemanjem tega zdravila pojavijo omotica, omedlevica ali nenormalen srčni utrip.
- Pojavijo se lahko **hude težave z želodcem in črevesjem (driska, slabost in bruhanje)**. Če se pojavijo ti simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- Med jemanjem tega zdravila lahko postanete **bolj občutljivi na sonce**. Pomembno je, da predele kože, izpostavljene soncu, prekrijete in uporabljate zaščitno kremo z visokim faktorjem zaščite (SPF).

Med jemanjem avapritiniba vas bo zdravnik prosil, da opravljate redne krvne preiskave. Tudi tehtali vas bodo redno.

Za več informacij glejte poglavje 4.

### Otroci in mladostniki

Zdravila AYVAKYT niso preučili pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

### Druga zdravila in zdravilo AYVAKYT

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo AYVAKYT lahko vpliva na druga zdravila, določena druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje tega zdravila.

### Pred začetkom jemanja zdravila AYVAKYT se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

Naslednja zdravila lahko povečajo učinke avapritiniba in okrepijo njegove neželene učinke:

- boceprevir – uporablja se za zdravljenje hepatitisa C
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir – uporabljajo se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
- klaritrombomicin, eritromicin, telitrombicin – uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – uporabljajo se za zdravljenje resnih glivičnih okužb
- konivaptan – uporablja se za zdravljenje nizkih ravni natrija v krvi (hiponatriemija)

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinke avapritiniba:

- rifampicin – uporablja se za zdravljenje tuberkuloze (TB) in nekaterih drugih bakterijskih okužb
- karbamazepin, fenitoin, fosfenitoin, primidon, fenobarbital – uporabljajo se za zdravljenje epilepsije

- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) – zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji
- bosentan – uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka
- efavirenz in etravirin – uporabljata se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
- modafinil – uporablja se za zdravljenje motenj spanja
- dabrafenib – uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst raka
- nafcilin – uporablja se za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb
- deksametazon – uporablja se za zmanjševanje vnetja

To zdravilo lahko vpliva na delovanje naslednjih zdravil ali okrepi njihove neželene učinke:

- alfentanil – uporablja se za nadzor bolečine med kirurškimi posegi in zdravstvenimi postopki
- atazanavir – uporablja se za zdravljenje okužbe s HIV/AIDS-a
- midazolam – uporablja se za anestezijo, sedacijo ali zmanjšanje tesnobe
- simvastatin – uporablja se za zdravljenje visokega holesterola
- sirolimus, takrolimus – uporabljata se za preprečevanje zavrnitve organov po presaditvi

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

### **Zdravilo AYVAKYT skupaj s hrano in pijačo**

Med zdravljenjem z zdravilom AYVAKYT ne smete piti soka grenivke ali jesti grenivk.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

#### Nosečnost

To zdravilo se ne priporoča za uporabo med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Med zdravljenjem s tem zdravilom se izogibajte zanositvi, saj lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Zdravnik se bo z vami pogovoril o morebitnih tveganjih jemanja zdravila AYVAKYT med nosečnostjo.

Zdravnik lahko pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom preveri, ali ste noseči.

Ženske, ki lahko zanosijo, in moški s partnerkami, ki lahko zanosijo, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po koncu zdravljenja. O učinkovitih metodah kontracepcije, ki vam ustrezajo, se posvetujte z zdravnikom.

#### Dojenje

Zdravniku povejte, če dojite ali načrtujete dojenje. Ni znano, ali zdravilo AYVAKYT prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem s tem zdravilom in še vsaj 2 tedna po zadnjem odmerku ne smete dojiti. O tem, kako najbolje hraniti dojenčka v tem času, se posvetujte z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo AYVAKYT lahko povzroči simptome, ki vplivajo na vašo sposobnost koncentracije in odzivnosti (glejte poglavje 4). Zato lahko zdravilo AYVAKYT vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bodite še posebej previdni pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev, če se pojavijo ti neželeni učinki.

### **Zdravilo AYVAKYT vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo AYVAKYT**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Katero jakost zdravila AYVAKYT uporabiti**

Priporočeni odmerek zdravila AYVAKYT bo odvisen od vaše bolezni – glejte spodaj.

Zdravilo AYVAKYT je na voljo v tabletah različnih jakosti. Jakosti so 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg in 300 mg. Zdravnik vam bo svetoval glede jakosti in števila tablet, ki jih morate vzeti:

### **Zdravljenje GIST**

Priporočeni odmerek je 300 mg peroralno enkrat na dan.

Če se pojavijo neželeni učinki, vam lahko zdravnik spremeni odmerek ali pa zdravljenje začasno ali trajno prekine. Ne spreminjajte odmerka ali prenehajte jemati zdravila AYVAKYT, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Tableto(e) zdravila AYVAKYT zaužijte s kozarcem vode na prazen želodec. Ne jejte najmanj 2 uri pred in vsaj 1 uro po tem, ko ste vzeli zdravilo AYVAKYT.

Če bruha po tem, ko ste vzeli zdravilo AYVAKYT, ne vzemite dodatnega odmerka. Svoj naslednji odmerek vzemite ob predvidenem času.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila AYVAKYT, kot bi smeli**

Če ste nehote vzeli preveč tablet, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo AYVAKYT**

Če izpustite odmerek zdravila AYVAKYT, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če je do vašega naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 8 ur. Svoj naslednji odmerek vzemite ob predvidenem času.

V 8 urah ne vzemite dveh odmerkov, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Najresnejši neželeni učinki**

**Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Zdravniku povejte, če opazite kar koli od naslednjega (glejte tudi poglavje 2):**

- hud glavobol, težave z vidom, huda zaspanost, huda šibkost na eni strani telesa (znaki krvavitve v možganih)
- izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (znaki kognitivnega učinka)

### **Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšan tek
- izguba spomina, spremembe pomnjenja ali zmedenost (kognitivni učinki)
- omotica
- spremenjen okus
- povečano solzenje
- bolečine v trebuhu
- siljenje na bruhanje, spahovanje in bruhanje
- driska
- suhost, ki vpliva na oči, ustnice, usta in kožo
- zgaga
- spremenjena barva las
- izpuščaj
- otekanje (npr. stopal, gležnjev, obraza, oči, sklepov)
- utrujenost
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) in belih krvnih celic

- krvne preiskave, ki kažejo povečano obremenitev jeter in visoke ravni bilirubina, snovi, ki nastaja v jetrih

**Pogosti** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- rdeče ali boleče oči, zamegljen vid
- dehidracija
- nizka raven albumina v krvi
- depresija
- tesnoba
- težave pri tem, da zaspate (nespečnost)
- krvavitev v možganih
- zmanjšano občutenje, otopelost, ščemenje ali povečana občutljivost na bolečine v rokah in nogah
- občutek šibkosti ali neobičajna zaspanost
- motnje govora ali hripav glas
- motnje gibanja
- glavobol
- tremor
- krvavitev v očesu
- povečana občutljivost na svetlobo
- zvišan krvni tlak
- kratka sapa
- zamašen nos
- kašelj, vključno s produktivnim kašljem s sluzjo
- krvavitev v prebavilih
- povečanje tekočine v trebuhu
- zaprtost, flatulenca (vetrovi)
- težave s požiranjem
- boleča usta, ustnice ali jezik, soor
- povečano slinjenje
- pordela ali srbeča koža
- obarvanje kože
- izpadanje las
- bolečine
- mišični krči
- kri v urinu
- povišana telesna temperatura ali občutek splošnega nelagodja
- spremembe električne aktivnosti srca
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšano število krvnih ploščic, kar je pogosto povezano s hitrim nastajanjem podplutb ali krvavitev
- krvne preiskave, ki kažejo spremenjene količine mineralov v krvi
- krvne preiskave, ki kažejo zmanjšano delovanje ledvic
- krvne preiskave, ki kažejo povečano razgradnjo mišic

**Občasni** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- krvavitev tumorja
- tekočina okoli srca
- krvavitev v jetrih

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila AYVAKYT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke in na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je plastenka poškodovana ali kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo AYVAKYT

- Učinkovina je avapritinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg avapritiniba.
- Druge sestavine so:
  - Jedro tablete vsebuje: mikrokristalno celulozo, kopovidon, premrežen natrijev karmelozat in magnezijev stearat (glejte poglavje 2 „Zdravilo AYVAKYT vsebuje natrij“).
  - Obloga tablete vsebuje: smukec, makrogol 3350, poli(vinil alkohol) in titanov dioksid (E171).
  - Tiskarsko črnilo vsebuje: glazura šelaka 45 % (20 % esterificiranega) v etanolu, barvilo briljantno modro FCF (E133), titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172) in propilen glikol.

### Izgled zdravila AYVAKYT in vsebina pakiranja

Zdravilo AYVAKYT 300 mg filmsko obložene tablete so ovalne, bele tablete dolžine 18 mm in širine 9 mm, z modrim napisom „BLU“ na eni strani in „300“ na drugi.

Zdravilo AYVAKYT je na voljo v plastenkah, ki vsebujejo 30 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje eno plastenko.

Sušilno sredstvo pustite v plastenki.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL  
Tél/Tel/Teл/Tlf/Tηλ/Sími/Puh: +31 85 064 4001  
e-pošta: [MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

### Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.