

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AYVAKYT 100 mg filmdragerade tabletter
AYVAKYT 200 mg filmdragerade tabletter
AYVAKYT 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

AYVAKYT 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg avapritinib.

AYVAKYT 200 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg avapritinib.

AYVAKYT 300 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg avapritinib.

Fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

AYVAKYT 100 mg filmdragerade tabletter

Rund, vit filmdragerad tablett, 9 mm i diameter, med trycket ”BLU” med blått bläck på ena sidan och ”100” på den andra.

AYVAKYT 200 mg filmdragerade tabletter

Oval, vit filmdragerad tablett, 16 mm lång och 8 mm bred, med trycket ”BLU” med blått bläck på ena sidan och ”200” på den andra.

AYVAKYT 300 mg filmdragerade tabletter

Oval, vit filmdragerad tablett, 18 mm lång och 9 mm bred, med trycket ”BLU” med blått bläck på ena sidan och ”300” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

AYVAKYT är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med inoperabla eller metastaserade gastrointestinala stromala tumörer (GIST) med trombocytderiverad tillväxtfaktorreceptor alfa (platelet-derived growth factor alpha, PDGFRA) D842V-mutation.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen bör inledas av läkare med erfarenhet av administrering av cancerbehandling.

Patienturval för behandling av inoperabla eller metastaserade GIST med PDGFRA-D842V-mutation ska baseras på en validerad testmetod.

Dosering

Rekommenderad startdos för avapritinib är 300 mg peroralt en gång dagligen, på fastande mage (se Administreringssätt). Dosen bör justeras baserat på säkerhet och tolerabilitet.

Behandlingen bör fortgå fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Samtidig användning av avapritinib med starka eller måttliga CYP3A-hämmare ska undvikas. Om samtidig användning med en måttlig CYP3A-hämmare inte kan undvikas ska startdosen med avapritinib reduceras från 300 mg peroralt en gång dagligen till 100 mg peroralt en gång dagligen (se avsnitt 4.5).

Om kräkning uppstår efter att patienten tagit en dos av avapritinib ska patienten inte ta en extra dos utan fortsätta med nästa schemalagda dos.

Missade doser

Om en dos av avapritinib missas ska patienten kompensera för den missade dosen såvida inte nästa planerade dos ska tas inom 8 timmar (se Administreringssätt). Om dosen inte har tagits minst 8 timmar före nästa dos ska då dosen inte tas och patienten ska återuppta behandlingen med nästa schemalagda dos.

Dosändring vid biverkningar

Avbrott i behandlingen med eller utan dosminskning kan övervägas för att hantera biverkningar baserat på deras svårighetsgrad och kliniska presentation.

Patienter kan få dosen reducerad i steg om 100 mg till en minsta dos på 100 mg en gång dagligen.

Rekommenderade dosändringar anges i tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderade dosändringar för AYVAKYT vid biverkningar

Biverkning	Svårighetsgrad*	Dosändring
Intrakraniell blödning (se avsnitt 4.4)	Alla grader	Sätt ut AYVAKYT permanent.
Kognitiva effekter** (se avsnitt 4.4)	Grad 1	Fortsätt med samma dos eller avbryt tills tillståndet har förbättrats till var det var vid baslinjen eller tills tillståndet försvunnit. Fortsätt med samma dos eller en minskad dos.
	Grad 2 eller grad 3	Avbryt behandlingen tills tillståndet har förbättrats till var det var vid baslinjen, grad 1 eller tills tillståndet försvunnit. Fortsätt med samma dos eller en minskad dos.
	Grad 4	Sätt ut AYVAKYT permanent.
Övriga (se även avsnitt 4.4 och avsnitt 4.8)	Grad 3 eller grad 4	Avbryt behandlingen tills mindre än eller lika med grad 2.

		Fortsätt med samma dos eller en minskad dos vid behov.
--	--	--------------------------------------------------------

* Biverkningars svårighetsgrad är graderade enligt nationella cancerinstitutets (National Cancer Institute, NCI) gemensamma terminologikriterier för biverkningar (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), version 4.03 och 5.0

** Biverkningar med inverkan på Aktiviteter i Dagligt Liv (ADL) för biverkningar av grad 2 eller högre

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter som är 65 år och äldre.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin under övre gränsen för normalt (Upper Limit of Normal, ULN) och aspartataminotransferas (ASAT) > ULN eller totalt bilirubin större än 1 till 1,5 x ULN och alla ASAT) eller måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1,5 till 3,0 x ULN och alla ASAT). Avapritinib har inte studerats hos patienter med gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion och därför rekommenderas inte användning hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion ([kreatininclearance [CLcr] 30-89 ml/min uppskattad med Cockcroft-Gaults formel). Avapritinib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CLcr 15–29 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet (CLcr < 15 ml/min) och därför rekommenderas inte användning hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för AYVAKYT för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

AYVAKYT är avsett för oral användning.

Tabletterna ska tas på fastande mage minst en timme före eller minst två timmar efter en måltid (se avsnitt 5.2).

Patienten ska svälja tabletten hel/tabletterna hela med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningar

Hos patienter med ej resektabel eller metastaserade GIST har avapritinib förknippats med en ökad incidens av blödningshändelser, däribland allvarliga och svåra händelser, såsom gastrointestinal blödning, hepatisk blödning, tumörblödning och intrakraniella blödningar. Gastrointestinala blödningshändelser utgjorde den vanligast rapporterade blödningshändelsen vid behandling med avapritinib (se avsnitt 4.8).

Rutinmässig övervakning av blödningshändelser ska innefatta läkarundersökning och blodstatus och koagulationsparametrar ska övervakas, särskilt hos patienter med sjukdomar som gör dem benägna till

blödning, och personer som behandlas med antikoagulantia (t.ex. warfarin och fenprokumon) eller samtidigt behandlas med andra läkemedel som ökar blödningsrisken.

Intrakraniella blödningar

Allvarliga biverkningar med intrakraniell blödning rapporterades hos patienter med inoperabla eller metastaserade GIST som fick avapritinib (se avsnitt 4.8). Den exakta mekanismen är okänd.

Innan du inleder behandling med AYVAKYT ska risken för intrakraniell blödning noga övervägas hos patienter med riskfaktorer såsom svår trombocytopeni, samt hos patienter med ökad risk för intrakraniell blödning, till exempel patienter med ett vaskulärt aneurysm eller en anamnes på intrakraniell blödning under det föregående året, en anamnes på en cerebrovaskulär händelse eller transitorisk ischemisk attack. Patienter som upplever kliniskt relevanta neurologiska tecken eller symtom (t.ex. svår huvudvärk, synproblem, somnolens eller fokala svagheter) under behandling med AYVAKYT ska omedelbart informera sin vårdgivare. Bildundersökning av hjärnan med magnetisk resonanstomografi (MRT) eller datortomografi (DT) kan utföras enligt läkarens bedömning baserat på svårighetsgrad samt klinisk presentation.

För patienter med observerad intrakraniell blödning under behandling med avapritinib, oberoende av grad, ska avapritinib sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Det finns inga erfarenheter från kliniska studier med AYVAKYT hos patienter med hjärnmetastaser.

Kognitiva effekter

Kognitiva effekter kan inträffa hos patienter med inoperabla eller metastaserade GIST som får AYVAKYT (se avsnitt 4.8). Dessa innefattar minnessvårigheter, kognitiv störning, förvirringstillstånd och encefalopati. Mekanismen bakom de kognitiva effekterna är okänd.

Det rekommenderas att patienter övervakas kliniskt för tecken och symtom på kognitiva händelser som till exempel ny eller ökad glömska, förvirring eller problem med kognitiv funktion. Patienter ska kontakta sin vårdgivare omedelbart om de upplever nya eller förvärrade kognitiva symtom.

För patienter med observerade kognitiva effekter relaterade till behandling med AYVAKYT ska den rekommenderade dosändringen i tabell 1 följas (se avsnitt 4.2).

I kliniska studier förbättrade dosminskningar eller behandlingsavbrott kognitiva effekter av grad ≥ 2 jämfört med när ingen åtgärd vidtogs.

Vätskeretention

Förekomst av vätskeretention, däribland svåra fall med lokaliserat ödem (facialt, periorbitalt, perifert ödem och/eller pleura-utgjutning) eller generaliserade ödem, har rapporterats åtminstone inom frekvenskategorin vanliga hos patienter med inoperabla eller metastaserade GIST som tar avapritinib. Andra lokaliserade ödem (larynxödem och/eller perikardiell utgjutning) har rapporterats i mindre vanliga fall (se avsnitt 4.8).

Därför rekommenderas det att patienter utvärderas med avseende på dessa biverkningar, inklusive regelbunden bedömning av vikt och andningssymtom. En oväntat snabb viktökning eller andningssymtom som antyder vätskeretention ska noggrant utredas och lämplig understödande vård och terapeutiska åtgärder, som till exempel diuretika, ska vidtas.

Förlängning av QT-intervall

Förlängning av QT-intervall (QT-tid) har observerats hos patienter med inoperabla eller metastaserade GIST som behandlas med avapritinib i kliniska studier. Förlängning av QT-intervall kan orsaka en förhöjd risk för ventrikulär arytm, däribland torsade de pointes.

AYVAKYT ska användas med försiktighet hos patienter med känd förlängning av QT-intervall eller som löper risk för förlängning av QT-intervall (t.ex. på grund av samtidigt läkemedel, redan befintlig

hjärtsjukdom och/eller elektrolytrubbningar). Samtidig administrering av måttliga eller starka CYP3A4-hämmare ska undvikas på grund av den förhöjda risken för biverkningar, däribland förlängning av QT-intervall och relaterade arytmier (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning av måttliga CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, se avsnitt 4.2 för anvisningar avseende dosändringar. Intervallbedömningar av QT genom EKG bör övervägas om AYWAKYT tas samtidigt med läkemedel som kan förlänga QT-intervall.

Magtarmkanalen

Diarré, illamående och kräkningar var de vanligast rapporterade gastrointestinala biverkningarna hos patienter med inoperabla eller metastaserade GIST (se avsnitt 4.8). Stödjande vård för gastrointestinala biverkningar som kräver behandling kan omfatta antiemetiska läkemedel, läkemedel mot diarré eller antacida.

Vätskestatus hos patienter med gastrointestinala biverkningar måste övervakas noggrant och behandlas enligt klinisk standardvård.

Laboratorietester

Behandling med avapritinib hos patienter med inoperabla eller metastaserade GIST är förknippat med anemi, neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.8). Blodstatus bör utföras regelbundet under behandlingen med AYWAKYT.

Behandling med avapritinib hos patienter med inoperabla eller metastaserade GIST är förknippat med förhöjt bilirubin och förhöjda levertransaminaser (se avsnitt 4.8). Leverfunktion (transaminaser, bilirubin) bör övervakas kontinuerligt hos patienter som får AYWAKYT.

CYP3A4-hämmare och CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering med starka eller måttliga CYP3A-hämmare bör undvikas eftersom det kan öka plasmakoncentrationen av avapritinib (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig administrering med starka eller måttliga CYP3A-inducerare bör undvikas eftersom de kan minska plasmakoncentrationerna av avapritinib (se avsnitt 4.5).

Fotosensitivitetsreaktion

Exponering för direkt solljus bör undvikas eller minimeras på grund av risken för den fototoxicitet som förknippas med AYWAKYT. Patienter ska anvisas att använda åtgärder såsom skyddande kläder och solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Verksamma ämnen som kan påverka AYWAKYT

Starka och måttliga CYP3A-hämmare

Samtidig administrering av AYWAKYT med en stark CYP3A-hämmare ökade plasmakoncentrationer av avapritinib och kan leda till ökade biverkningar. Samtidig administrering av itraconazol (200 mg två gånger dagligen på Dag 1 följt av 200 mg en gång dagligen i 13 dagar) med en enda 200 mg dos av avapritinib på Dag 4 hos friska försökspersoner ökade C_{max} för avapritinib 1,4-faldigt och AUC_{0-inf} 4,2-faldigt, i förhållande till en 200 mg dos av avapritinib som administrerades ensamt.

Samtidig användning av avapritinib med starka eller måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. antimykotiska medel, inklusive ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol; vissa makrolider, t.ex. erytromycin, klaritromycin och telitromycin; aktiva substanser för att behandla infektioner med

humant immunbristvirus /förvärvat immunbristsyndrom (HIV/AIDS), såsom kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir och sakvinavir; liksom konivaptan för hyponatremi och boceprevir för att behandla hepatit), inklusive grapefrukt eller grapefruktjuice, ska undvikas. Om samtidig användning med en måttlig CYP3A-hämmare inte kan undvikas ska startdosen med AYVAKYT reduceras från 300 mg peroralt en gång dagligen till 100 mg peroralt en gång dagligen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Starka och måttliga CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av AYVAKYT med en stark CYP3A-inducerare minskade plasmakoncentrationer av avapritinib och kan leda till minskad effekt av avapritinib. Samtidig administrering av rifampin (600 mg en gång dagligen i 18 dagar) med en enda 400 mg dos av avapritinib på Dag 9 hos friska försökspersoner minskade C_{max} för avapritinib med 74 % och AUC_{0-inf} med 92 %, i förhållande till en 400 mg dos av avapritinib som administrerades ensamt.

Samtidig administrering av AYVAKYT med starka och måttliga CYP3A-inducerare (t.ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, dabrafenib, nafcillin eller *Hypericum perforatum*, även kallat Johannesört) bör undvikas.

Effekt av AYVAKYT på andra aktiva substanser

In vitro-studier påvisade att avapritinib är en direkt hämmare av CYP3A och en tidsberoende hämmare av CYP3A. Därför kan avapritinib ha en potential att öka plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som är substrat av CYP3A.

In vitro-studier indikerade att avapritinib är en CYP3A-inducerare. Därför kan avapritinib ha en potential att minska plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som är substrat av CYP3A.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av avapritinib med CYP3A-substrat med smalt terapeutiskt index eftersom deras plasmakoncentrationer kan ändras.

Avapritinib är en hämmare av P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K och BSEP *in vitro*. Därför har avapritinib potential att ändra koncentrationen av samadministrerade substrat av dessa transportörer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor bör informeras om att avapritinib kan orsaka fosterskador (se avsnitt 5.3).

Graviditetsstatus för kvinnor i fertil ålder ska bekräftas före behandling med AYVAKYT.

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling med och under en månad efter sista dosen med AYVAKYT.

Patienterna ska rådås att omedelbart kontakta sin vårdgivare om de blir gravida, eller om de misstänker graviditet, medan de tar AYVAKYT.

Graviditet

Det finns ingen data från användningen av avapritinib i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3).

AYVAKYT rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Om AYVAKYT används under graviditet eller om patienten blir gravid medan hon tar AYVAKYT ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om avapritinib/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med AYVAKYT och under två veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av AYVAKYT på fertilitet hos människa. Inga relevanta effekter på fertilitet observerades i en fertilitetsstudie hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

AYVAKYT kan orsaka biverkningar såsom kognitiva effekter som kan ha effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienterna ska göras uppmärksamma på risken för biverkningar som påverkar deras förmåga att koncentrera sig och reagera. Patienter som upplever dessa biverkningar ska vara särskilt försiktiga när de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsdatabasen innefattar totalt 585 patienter med GIST (samtliga doser), varav 550 patienter fick avapritinib med en startdos på 300 mg eller 400 mg, se avsnitt 5.1.

De vanligaste rapporterade biverkningarna oavsett grad under behandling med AYVAKYT var illamående (45 %), utmattning (40 %), anemi (39 %), periorbitalt ödem (33 %), ansiktsödem (27 %), hyperbilirubinemi (28 %), diarré (26 %), kräkningar (24 %), perifert ödem (23 %), ökat tårflöde (22 %), minskad aptit (21 %) och minnesnedsättning (20 %).

Allvarliga biverkningar förekom hos 23 % av patienterna som fick avapritinib. De vanligaste allvarliga biverkningarna under behandling med avapritinib var anemi (6 %) och pleurautgjutning (1 %).

De vanligaste biverkningarna som ledde till att behandlingen avslutats permanent var utmattning, encefalopati och intrakraniell blödning (< 1 % vardera). Biverkningar som ledde till en dosreduktion omfattade anemi, utmattning, minskat antal neutrofiler, ökat bilirubin i blodet, försämrat minne, kognitiv störning, periorbitalt ödem, illamående och ansiktsödem.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar som rapporterades i kliniska studier i ≥ 1 % av patienter anges nedan (tabell 2) bortsett från biverkningar som nämns i avsnitt 4.4 som är upptagna oavsett hur ofta de förekommer, enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem och MedDRA-konventionen om frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad.

Tabell 2. Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier hos patienter som behandlas med AYVAKYT

Organsystem/ frekvens	Biverkningar	Alla grader %	Grader ≥ 3 %
Infektioner och infestationer			

Organsystem/ frekvens	Biverkningar	Alla grader %	Grader ≥ 3 %
Vanliga	Konjunktivit	2,0	-
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			
Mindre vanliga	Tumörblödning	0,2	0,2
Blodet och lymfsystemet			
Mycket vanliga	Anemi	39,6	20,4
	Minskat antal vita blodkroppar	14,0	3,1
	Minskat antal neutrofiler	15,8	8,9
Vanliga	Trombocytopeni	8,4	0,9
	Minskat antal lymfocyter	4,7	2,2
Metabolism och nutrition			
Mycket vanliga	Minskad aptit	21,1	0,5
Vanliga	Hypofosfatemi	8,9	2,5
	Hypokalemi	6,0	0,9
	Hypomagnesemi	3,8	0,4
	Hyponatremi	1,3	0,7
	Uttorkning	1,8	0,5
	Hypoalbuminemi ⁶	2,4	-
	Hypokalcemi	2,2	0,4
Psykiska störningar			
Vanliga	Förvirringstillstånd	4,7	0,5
	Depression	4,2	0,4
	Ångest/oro	1,8	-
	Sömlöshet	3,8	-
Centrala och perifera nervsystemet			
Mycket vanliga	Minnesnedsättning	22,7	0,9
	Kognitiv sjukdom	11,8	0,9
	Yrsel	10,5	0,2
	Påverkad smak	12,7	-
Vanliga	Intrakraniell blödning ¹	1,6	1,1
	Mental funktionsnedsättning ²	5,6	0,7
	Perifer neuropati	8,5	0,4
	Somnolens	1,8	-
	Afasi	1,8	-
	Hypokinesi	1,3	0,2
	Huvudvärk	8,0	0,2
	Balansrubbing	1,6	-
	Talstörning	4,5	-
	Tremor	2,2	0,2
Mindre vanliga	Encefalopati	0,9	0,5
Ögon			
Mycket vanliga	Ökad tårbildning	22,2	-
Vanliga	Okulär blödning ³	1,1	-
	Dimsyn	2,9	-
	Konjunktival blödning	2,4	-
	Fotofobi	1,6	-
Öron och balansorgan			
Vanliga	Yrsel	2,4	-
Hjärtat			
Mindre vanliga	Perikardiell utgjutning	0,9	0,2

Organsystem/ frekvens	Biverkningar	Alla grader %	Grader ≥ 3 %
Blodkärl			
Vanliga	Hypertoni	3,3	1,1
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Vanliga	Pleurautgjutning	6,0	0,9
	Dyspné	6,0	0,7
	Nästäppa	1,5	-
	Hosta	2,2	-
Magtarmkanalen			
Mycket vanliga	Buksmärta	10,9	1,1
	Kräkningar	24,2	0,7
	Diarré	26,4	2,7
	Illamående	45,1	1,5
	Torrhet	10,9	0,2
	Gastroesofageal refluxsjukdom	12,9	0,5
Vanliga	Gastrointestinal blödning ⁴	2,2	1,6
	Ascites	7,5	1,3
	Förstoppning	5,8	-
	Dysfagi	2,4	0,4
	Stomatit	2,4	-
	Flatulens	1,6	-
	Salivhypersekretion	1,5	-
Lever och gallvägar			
Mycket vanliga	Hyperbilirubinemi	27,5	5,8
Mindre vanliga	Hepatisk blödning	0,4	0,2
Hud och subkutan vävnad			
Mycket vanliga	Ändrad hårfärg	15,3	0,2
	Utslag	12,7	1,6
Vanliga	Palmoplantart erythrodysestesisyndrom	1,3	1,6
	Fotosensitivitetsreaktion	1,1	-
	Hypopigmentering av hud	1,1	-
	Klåda	2,9	-
	Alopeci	9,6	-
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Vanliga	Myalgi	2,0	-
	Artralgi	1,8	-
	Ryggsmärta	1,1	-
	Muskelspasmer	1,6	-
Njurar och urinvägar			
Vanliga	Akut njurskada	2,0	0,9
	Ökad mängd kreatinin i blodet	4,4	-
	Hematuri	1,1	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Mycket vanliga	Ödem ⁵	70,2	4,7
	Utmattning	39,6	5,3
Vanliga	Asteni	7,8	1,6
	Pyrexia	1,8	0,2
	Sjukdomskänsla	2,5	0,2
	Köldkänsla	2,9	-
Undersökningar			
Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser	12,4	0,9
Vanliga	Elektrokardiogram med förlängt QT	2,0	0,2

Organsystem/ frekvens	Biverkningar	Alla grader %	Grader ≥ 3 %
	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet	3,3	0,4
	Viktninskning	7,5	0,2
	Viktökning	4,7	--
	Ökat blodlaktathydrogenas	1,3	

¹Intrakraniell blödning (inklusive cerebral blödning, intrakraniell, subduralhematom, cerebralt hematom)

²Mental funktionsnedsättning (inklusive uppmärksamhetsstörning, mental funktionsnedsättning, förändrat mentalstatus, demens)

³Okulär blödning (inklusive konjunktival blödning, skleral blödning, ögonblödning, retinal blödning, blödning i glaskroppen)

⁴Gastrointestinal blödning (inklusive gastrisk blödning, gastrointestinal blödning, övre gastrointestinal blödning, rektal blödning, melena)

⁵Ödem (inklusive periorbitalt ödem, perifert ödem, ansiktsödem, ögonlocksödem, vätskeretention, generaliserat ödem, orbitalt ödem, ögonödem, ödem, perifer svullnad, svullnad i ansiktet, svullnad i ögonen, konjunktivalt ödem, laryngeala ödem, lokalt ödem, läppsvullnad)

- : inga biverkningar av svårighetsgrad ≥ 3 har rapporterats

Beskrivning av utvalda biverkningar

Intrakraniell blödning

Intrakraniell blödning (dvs. subduralt hematom, intrakraniell blödning, hjärnblödning och cerebralt hematom) uppstod hos 10 (1,7 %) av de 585 patienterna med GIST (alla doser) och hos 9 (1,6 %) av de 550 patienterna med GIST som fick AYWAKYT med en startdos på 300 mg eller 400 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Händelser med intrakraniell blödning (alla svårighetsgrader) inträffade under intervallet 8 veckor till 84 veckor efter påbörjad AYWAKYT, med en mediantid till debut på 22 veckor. Mediantiden till förbättring och återgång till det normala var 25 veckor för intrakraniell blödning av grad ≥ 2 .

Kognitiva effekter

Kognitiva effekter inträffade hos 194 (33 %) av de 585 patienterna med GIST (alla doser) och hos 182 (33 %) av de 550 patienterna med GIST som fick AYWAKYT med startdoser på antingen 300 eller 400 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4). Hos de patienter som upplevde en händelse (oavsett grad) var mediantiden till debut 8 veckor.

De flesta kognitiva effekter var grad 1, där grad ≥ 2 förekom hos 11 % av 550 patienter. Bland patienter som upplevde en kognitiv effekt av grad ≥ 2 (som påverkar aktiviteter i det dagliga livet) var mediantiden till förbättring 15 veckor.

Minnesnedsättning förekom hos 20 % av patienterna, < 1 % av dessa händelser var av grad 3. Kognitiv sjukdom förekom hos 12 % av patienterna; < 1 % av dessa händelser var av grad 3. Förvirringstillstånd uppstod hos 5 % av patienterna; < 1 % av dessa händelser var av grad 3. Encefalopati förekom hos < 1 % av patienterna; < 1 % av dessa händelser var av grad 3. Allvarliga biverkningar i form av kognitiva effekter rapporterades hos 9 av 585 (1,5 %) av GIST-patienterna (alla doser), varav 7 av de 550 (1,3 %) patienterna observerades i GIST-gruppen som fick en startdos på antingen 300 eller 400 mg en gång dagligen.

Totalt krävde 1,3 % av patienterna permanent utsättande av AYWAKYT på grund av en kognitiv effekt.

Kognitiva effekter förekom hos 37 % av patienterna i åldern ≥ 65 år som fick en startdos på antingen 300 eller 400 mg en gång dagligen.

Äldre

I NAVIGATOR och VOYAGER (N=550) var 39 % av patienterna 65 år eller äldre och 9 % var 75 år och äldre. Jämfört med yngre patienter (< 65) rapporterade fler patienter ≥ 65 år biverkningar som ledde till dosminskningar (55 % jämfört med 45 %) och dosavbrott (18 % jämfört med 4 %). Typerna

av biverkningar som rapporterades var liknande oavsett ålder. Äldre patienter rapporterade fler biverkningar av grad 3 eller högre jämfört med yngre patienter (63 % jämfört med 50 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Inga fall av överdosering har rapporterats i kliniska studier med avapritinib. Den maximala dosen av AYVAKYT som studerats kliniskt är 600 mg peroralt en gång dagligen. Biverkningar som har observerats vid denna dos stämde överens med säkerhetsprofilen vid 300 mg eller 400 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.8).

Hantering

Det finns ingen känd antidot mot överdosering med AYVAKYT. I händelse av misstänkt överdos ska AYVAKYT avbrytas och stödjande vård sättas in. På grund av avapritinibs höga distributionsvolym och proteinbindning är det inte troligt att dialys skulle ge ett betydande avlägsnande av avapritinib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX18.

Verkningsmekanism

Avapritinib är en typ 1-kinashämmare som har uppvisat biokemisk *in vitro*-aktivitet på PDGFRA D842V- och KIT D816V-mutanter som förknippas med resistens mot imatinib, sunitinib och regorafenib med halva maximala hämmande koncentrationer (half maximal inhibitory concentrations, IC₅₀) på 0,24 nM respektive 0,27 nM och högre potens mot kliniskt relevanta KIT exon 11- och KIT exon 17-mutanter än mot KIT vildtypsenzym.

Farmakodynamisk effekt

Möjlighet att förlänga QT-intervallet

Förmågan hos avapritinib att förlänga QT-intervallet bedömdes hos 27 patienter som fick AYVAKYT vid doser på 300/400 mg en gång dagligen i en öppen, enarmad studie hos patienter med GIST. Den uppskattade genomsnittliga förändringen från baslinjen med avseende på QTcF var 6,55 ms (90 % konfidensintervall [KI]: 1,80 till 11,29) vid det observerade steady state geometriska medelvärdet för C_{max} på 899 ng/ml. Ingen effekt på hjärtfrekvens eller hjärtats överledning (PR-, QRS- och RR-intervall) observerades.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av AYVAKYT utvärderades i en enarmad, öppen klinisk multicenterstudie (**BLU-285-1101; NAVIGATOR**). Patienter med en bekräftad diagnos av GIST och en ECOG-prestationsstatus (Eastern Clinical Oncology Group Performance Status) på 0 till 2 (58 % och 3 % av patienterna hade ECOG-status 1 respektive 2) var inkluderade i studien. Totalt 217 patienter fick en startdos på antingen 300 mg eller 400 mg en gång om dagen.

Effekt bedömdes utifrån total responsfrekvens (Overall Response Rate, ORR) enligt kriterierna för utvärdering av respons vid solida tumörer (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, RECIST) v1.1, modifierad för patienter med inoperabla eller metastaserade GIST (mRECIST v1.1) och varaktighet för respons (Duration of Response, DOR), som bedömdes med en blindad, oberoende central granskning (Blinded Independent Central Review, BICR).

Dessutom har totalt 239 patienter fått behandling med avapritinib i en relevant startdos i den pågående öppna, randomiserade fas 3-studien (**BLU-285-1303; VOYAGER**) där PFS är det primära effektmåttet. Ytterligare nittiosex patienter fick avapritinib i denna studie efter sjukdomsprogression vid behandling med kontrollbehandlingen regorafenib (crossover). Vid det senaste brytdatumet för uppgifter, 9 mars 2020, var medianen för behandlingsduration 8,9 månader hos patienter med GIST som var bärare av PDGFRA D842V-mutationen och deltog i den här studien, vilket tillhandahåller vissa preliminära jämförbara säkerhetsuppgifter.

PDGFRA D842V-mutation

Totalt 38 patienter med inoperabla eller metastaserade GIST med en PDGFRA D842V-mutation inkluderades och behandlades med AYVAKYT med en startdos på antingen 300 mg eller 400 mg en gång dagligen. I NAVIGATOR-studien fick 71 % av patienterna med inoperabla eller metastaserade GIST med PDGFRA D842V-mutation dosminskningar till 200 mg eller 100 mg en gång dagligen under behandlingens gång. Mediantid till dosreduktion var 12 veckor. Det krävdes att GIST-patienterna hade inoperabel eller metastaserad sjukdom och en dokumenterad PDGFRA D842V-mutation fastställd enligt ett tillgängligt lokalt diagnostiskt test. Vid 12 månader stod 27 av patienterna fortfarande på AYVAKYT varav 22 % fick 300 mg en gång dagligen, 37 % fick 200 mg en gång dagligen och 41 % fick 100 mg en gång dagligen.

Baslinjedemografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen var en medianålder på 64 år (intervall: 29 till 90 år), 66 % var män, 66 % var vita, ECOG-PS på 0-2 (61 % och 5 % av patienterna hade ECOG-status 1 respektive 2), 97 % hade metastaserad sjukdom, den största mållesionen var > 5 cm för 58 %, 90 % hade genomgått tidigare kirurgisk resektion och medianantalet av tidigare behandlingslinjer med tyrosinkinashämmare var 1 (intervall: 0 till 5).

Effektresultat från studien BLU-285-1101 (NAVIGATOR) för GIST-patienter med PDGFRA D842V-mutation sammanfattas i tabell 3. Data representerar en medianvaraktighet för uppföljning på 26 månader för alla patienter med PDGFRA D842V-mutationer som levde, median-OS hade inte uppnåtts då 74 % av patienter var vid liv. Medianvärde för progressionsfri överlevnad var 24 månader. Radiografiska tumörminskningar observerades hos 98 % av patienterna.

Tabell 3. Effektresultat för PDGFRA D842V-mutation hos GIST-patienter (NAVIGATOR-studien)

Effektparameter	N = 38
mRECIST 1.1 ORR¹, (%) (95 % KI)	95 (82,3, 99,4)
CR	13
PR	82
DOR (månader), median (KI)	22,1 (14,1, NE)

Förkortningar: KI=konfidensintervall; CR = komplett respons (complete response); DOR=varaktighet för respons; mRECIST 1.1=kriterier för utvärdering av respons vid solida tumörer (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) v1.1, modifierad för patienter med inoperabla eller metastaserade GIST ; N=antal patienter; NE=ej möjligt att uppskatta (not estimable); ORR=total responsfrekvens (overall response rate); PR=partiell respons

¹ ORR definieras som patienter som uppnådde CR eller PR (CR + PR)

Hos patienter med PDGFRA D842V-mutant GIST som behandlades med startdoser på 300 eller 400 mg en gång dagligen, var ORR baserat på central radiologisk granskning av mRECIST v1.1-kriterier 95 %.

Preliminära resultat från den pågående fas 3-studien BLU-285-1303 (VOYAGER) i en undergrupp med 13 patienter med PDGFRA D842V-mutationer, 7 i den grupp som får avapritinib och 6 i den grupp som får regorafenib, visade att den genomsnittliga progressionsfria överlevnaden (PFS) inte var uppskattningsbar hos patienter med PDGFRA D842V-mutationer som randomiserats till avapritinib (95 % KI: 9,7, NE) jämfört med 4,5 månader hos patienter som får regorafenib (95 % KI: 1,7, NE).

Äldre population

42 % av patienterna som fick AYVAKYT med en startdos på 300 mg och 400 mg en gång om dagen i NAVIGATOR var 65 år eller äldre. Inga generella skillnader i effekt observerades jämfört med yngre patienter. Det finns endast begränsade uppgifter tillgängliga från användning av avapritinib hos patienter i åldern 75 år eller äldre (8 % (3 av 38)).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för AYVAKYT för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för återfall av/refraktär solid tumör med mutationer i antingen KIT eller PDGFRA (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning.

Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter administrering av avapritinib en gång dagligen, uppnåddes jämviktskoncentration (steady state) efter 15 dagar. Efter en enda dos och upprepad dosering med avapritinib var systemisk exponering för avapritinib dosproportionell över dosintervallet 30 till 400 mg en gång dagligen. Den geometriska medelackumulationskvoten efter upprepad dosering var 3,1 till 4,6.

Genomsnittligt steady state geometriskt medelvärde för (CV %) maximal koncentration (C_{max}) och area under koncentration-tid-kurvan (AUC_{0-tau}) för avapritinib med 300 mg en gång dagligen var 813 ng/ml (52 %) respektive 15400 h•ng/ml (48 %).

Absorption

Efter administrering av enstaka orala doser av avapritinib med 30 till 400 mg varierade mediantiden till maximal koncentration (T_{max}) från 2,0 till 4,1 timmar efter dos. Den absoluta biotillgängligheten har inte fastställts.

Effekter av föda

Avapritinib C_{max} och AUC_{inf} ökade med 59 % respektive 27 % hos friska försökspersoner som fick avapritinib efter en måltid med hög fetthalt (ungefär 909 kalorier, 58 gram kolhydrater, 56 g fett och 43 gram protein) jämfört med C_{max} och AUC_{inf} efter fasta över natten.

Distribution

Avapritinib är 98,8 % bundet till humana plasmaproteiner *in vitro* och bindningen är inte koncentrationsberoende. Kvoten för blod/plasma var 0,95. Efter en enstaka 300 mg peroral dos av avapritinib var det geometriska uppenbara medelvärdet för distributionsvolym (V_z/F) för avapritinib 17 l/kg vilket antyder omfattande distribution i vävnader från plasma.

Metabolism

In vitro-studier påvisade att oxidativ metabolism av avapritinib främst medieras av CYP3A4, CYP3A5 och i mindre utsträckning av CYP2C9. De relativa bidragen från CYP2C9 och CYP3A till *in vitro*-metabolismen av avapritinib var 15,1 % respektive 84,9 %. Bildandet av glukuroniden M690 katalyseras främst av UGT1A3.

Efter en enstaka dos på ca 310 mg (~100 µCi) [¹⁴C] avapritinib till friska försökspersoner var oxidation, glukuronidering, oxidativ deaminering och *N*-dealkylering de primära metabola banorna. Oförändrat avapritinib (49 %) och metaboliter, M690 (hydroxiglukuronid; 35 %) och M499 (oxidativ deaminering; 14 %) var de större cirkulerande radioaktiva komponenterna. Efter peroral administrering av avapritinib 300 mg en gång om dagen hos patienter är steady state AUC för konstitutiva enantiomerer av M499, BLU111207 och BLU111208 ca 35 % och 42 % av AUC för avapritinib. Jämfört med avapritinib (IC₅₀ = 4 nm), är enantiomererna BLU111207-enantiomererna (IC₅₀ = 41,8 nm) och BLU111208 (IC₅₀ = 12,4 nm) 10,5-faldigt och 3,1-faldigt mindre potenta mot KIT D816V *in vitro*.

In vitro-studier påvisade att avapritinib är en direkt hämmare av CYP3A och en tidsberoende hämmare av CYP3A4, vid kliniskt relevanta koncentrationer (se avsnitt 4.5). Avapritinib hämmade inte CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, eller CYP2D6 *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Avapritinib inducerade CYP3A *in vitro*, vid kliniskt relevanta koncentrationer (se avsnitt 4.5). Avapritinib inducerade inte CYP1A2 eller CYP2B6 *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Efter enstaka doser av AYVAKYT på 30 till 400 mg var medelvärdet för halveringstiden för plasmaeliminering av avapritinib 32 till 57 timmar.

Efter peroral administrering av AYVAKYT 300 mg en gång dagligen var steady state geometriskt medelvärde för uppenbar peroral clearance (CL/F) av avapritinib 19,5 l/tim.

Efter en enstaka oral dos på ca 310 mg (~100 µCi) [¹⁴C] avapritinib till friska försökspersoner återfanns 70 % av den radioaktiva dosen i feces och 18 % utsöndras i urin. Oförändrad avapritinib utgjorde 11 % respektive 0,23% av den administrerade radioaktiva dosen utsöndrad i avföring respektive urin.

Effekter av avapritinib på transportproteiner

In vitro är avapritinib inte ett substrat av P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K eller BSEP vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Avapritinib är en hämmare av P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K och BSEP *in vitro* (se avsnitt 4.5). Avapritinib hämmar inte OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 eller OCT2 *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Syra i magsaft minskar aktiva substanser

Inga kliniska interaktionsstudier mellan läkemedel har utförts. Baserat på både population och icke-kategoriserade farmakokinetiska analyser för patienter med GIST som tar magsyrähämmande medel är effekten av magsyrähämmande medel på biotillgängligheten av avapritinib inte kliniskt relevant.

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetiska analyser visar att ålder, etnicitet, kön, kroppsvikt, och albuminkoncentration inte har kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för avapritinib. I kliniska studier har inga relevanta skillnader med avseende på exponering, säkerhet eller effekt observerats mellan äldre (i åldern 65 år och uppåt) och yngre patienter (se även avsnitt 4.8 och avsnitt 5.1).

Nedsatt leverfunktion

Eftersom eliminering via levern är den främsta utsöndringsvägen för avapritinib kan nedsatt leverfunktion leda till ökade avapritinibkoncentrationer i plasma. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var exponering för avapritinib likartad mellan 53 forskningspersoner med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin inom ULN och ASAT > ULN eller totalt bilirubin > 1 till 1,5 gånger ULN och alla ASAT), 6 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1,5 till 3,0 gånger ULN och alla ASAT) och 284 patienter med normal leverfunktion (totalt bilirubin och ASAT inom ULN). Farmakokinetiken för avapritinib hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 3,0 gånger ULN och alla ASAT) har inte studerats.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys, var exponeringar för avapritinib likartade mellan 88 forskningspersoner med lindrigt nedsatt njurfunktion (CLcr 60-89 ml/min), 24 forskningspersoner med måttlig njursvikt (CLcr 30-59 ml/min) och 230 forskningspersoner med normal njurfunktion (CLcr ≥90 ml/min), vilket tyder på att det inte behövs någon dosjustering hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för avapritinib hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CLcr 15–29 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet (CLcr < 15 ml/min) har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Upprepade toxikologiska dosstudier

Upprepade dosstudier hos hundar antydde blödning och ödem i plexus choroideus i hjärnan vid ≥ 0,4 gånger den humana exponeringen vid den kliniska dosen på 300 mg en gång dagligen. Råttor uppvisade konvulsioner, vilket var potentiellt sekundärt till hämning av Nav 1.2 vid systemiska exponeringar ≥ 8-faldigt högre än exponeringen hos patienter vid den kliniska dosen på 300 mg en gång dagligen. Denna effekt observerades inte hos hundar.

Mutagenicitet/karcinogenicitet

Avapritinib var inte mutagen *in vitro* i bakteriell omvänd mutationsanalys (Ames test). Det var positivt i kromosomavvikelsestest *in vitro* på odlade humana perifera blodlymfocyter, men negativt i mikrokärntest på benmärg hos råttor och därmed, generellt icke-genotoxiskt. Karcinogenicitetsstudier med avapritinib har inte genomförts.

Embryotoxicitet / teratogenicitet

En kombinerad studie av fertilitet och tidig embryoutveckling genomfördes på han- och honråttor råttor vid perorala doser på 3, 10, och 30 mg/kg/dag för hanar och 3, 10, och 20 mg/kg/dag för honor. Hanråttor doserades fyra veckor före och under parning och honråttor doserades två veckor före parning och till dräktighetsdag 7. Ingen effekt på hanars eller honors fertilitet observerades. Den höga dosen på 30 mg/kg/dag motsvarar ungefärligen den rekommenderade dosen för människa, baserat på kroppsytta.

Avapritinib visade embryotoxiska och teratogena effekter (minskningar av fostervikter och livsduglighet hos foster och öknningar av visceral missbildningar och skelettmissbildningar) i en toxicitetsstudie av embryo/fosterutveckling hos råttor.

Fototoxicitetsstudier

En fototoxicitetsstudie *in vitro* av 3T3-musfibroblaster samt en fototoxicitetsstudie hos pigmenterade råttor visade att avapritinib har en viss potential med avseende på fototoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kopovidon
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Talk
Makrogol 3350
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)

Tryckfärg

Schellackglasering 45 % (20 % förestrad) i etanol
Briljantblått FCF (E133)
Titandioxid (E171)
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av polyetylen med hög densitet (high-density polyethylene, HDPE) med barnsäkert lock med folieinducerat tätningsfoder och ett torkmedel i behållare.

Varje kartong innehåller en burk med 30 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AYVAKYT 100 mg filmdragerade tabletter
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg filmdragerade tabletter
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg filmdragerade tabletter
EU/1/20/1473/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 september 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14.a(4) i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att ytterligare bekräfta säkerheten och effekten med avapritinib vid behandling av vuxna patienter med inoperabla eller metastaserade GIST med PDGFRA D842V-mutation ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in resultaten från studien BLU-285-1303 (effektdata från population med PDGFRA D842V-mutation samt säkerhetsdata från den totala säkerhetspopulationen), en pågående, öppen, randomiserad, fas III-studie av avapritinib jämfört med regorafenib hos patienter med lokalt framskridna inoperabla eller metastaserade GIST.	Juni 2021
För att ytterligare bekräfta säkerheten och effekten med avapritinib vid behandling av vuxna patienter med inoperabla eller metastaserade GIST med PDGFRA D842V-mutation ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in resultaten från studien BLU-285-1101, en pågående enarmad, öppen fas 1-studie med flera kohorter hos patienter med GIST och andra recidiverande och refraktära solida tumörer.	December 2021
För att ytterligare bekräfta säkerheten och effekten med avapritinib vid behandling av vuxna patienter med inoperabla eller metastaserade GIST med PDGFRA D842V-mutation ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in resultat av en observationell studie av säkerhet och effekt hos patienter med inoperabla eller metastaserade GIST med PDGFRA D842V-mutation.	December 2027

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AYVAKYT 100 mg filmdragerade tabletter
avapritinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg avapritinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Svälj inte behållaren med torkmedel som finns i burken.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1473/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

AYVAKYT 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT – 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AYVAKYT 100 mg filmdragerade tabletter
avapritinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg avapritinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Svälj inte torkmedelsbehållaren som finns i burken.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1473/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG 200 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

AYVAKYT 200 mg filmdragerade tabletter
avapritinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg avapritinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Svälj inte behållaren med torkmedel som finns i burken.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1473/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

AYVAKYT 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT – 200 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AYVAKYT 200 mg filmdragerade tabletter
avapritinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg avapritinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Svälj inte torkmedelsbehållaren som finns i burken.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1473/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG 300 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

AYVAKYT 300 mg filmdragerade tabletter
avapritinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg avapritinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Svälj inte behållaren med torkmedel som finns i burken.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1473/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

AYVAKYT 300 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT – 300 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AYVAKYT 300 mg filmdragerade tabletter
avapritinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg avapritinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Svälj inte torkmedelsbehållaren som finns i burken.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1473/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

AYVAKYT 100 mg filmdragerade tabletter avapritinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad AYVAKYT är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar AYVAKYT
3. Hur du tar AYVAKYT
4. Eventuella biverkningar
5. Hur AYVAKYT ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad AYVAKYT är och vad det används för

AYVAKYT är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen avapritinib.

Detta läkemedel används för att behandla vuxna med en typ av cancer i matsmältningskanalen som kallas för gastrointestinala stromala tumörer (GIST) när den inte kan behandlas med operation (inoperabel) eller som har spridit sig till andra delar av kroppen (metastaserad).

AYVAKYT hämmar aktiviteten hos en grupp av proteiner i kroppen som heter kinaser. De celler som cancer består av har oftast förändringar (mutationer) i de gener som är involverade i att göra specifika kinaser som förknippas med tillväxten och spridningen av cancerceller. Detta läkemedel är avsett att behandla GIST som har en specifik mutation (D842V) i den gen som ansvarar för att tillverka en kinas som kallas trombocyt-härledd tillväxtfaktorreceptor alfa (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA).

Om du har några frågor om hur AYVAKYT fungerar eller varför detta läkemedel har ordinerats till dig kan du ställa dem till din läkare.

2. Vad du behöver veta innan du tar AYVAKYT:

Ta inte AYVAKYT:

- om du är allergisk mot avapritinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar AYVAKYT:

- **om du har drabbats av ett blodkärlsaneurysm** (utbuktning och försvagning av väggen i ett blodkärl) eller **hjärnblödning** under det senaste året.

Var särskilt försiktig med detta läkemedel:

- Du kan få symtom som **svår huvudvärk, synproblem, bli mycket sömning eller uppleva svår svaghet på ena sidan av kroppen (tecken på hjärnblödning)**. Om detta inträffar ska du kontakta din läkare omedelbart och tillfälligt avbryta behandlingen.
- Behandling med detta läkemedel kan leda till en **högre blödningsrisk**. Avapritinib kan orsaka blödning i matsmältningssystemet som till exempel i magsäck, ändtarm, tarmar eller lever samt blödning från tumören. Tala om för din läkare om du haft eller har några blödningsproblem och om du tar warfarin, fenpropukumon eller något annat blodförtunnande läkemedel för att förebygga blodproppar. Innan du börjar ta AYVAKYT kan din läkare besluta att ta blodprover. Sök omedelbart sjukvård om du drabbas av något av följande symtom: blod i avföringen eller svart avföring, magont, hostar blod eller har blodiga kräkningar.
- Du kan också utveckla **minnesförlust, minnesförändringar eller förvirring (tecken på en kognitiv påverkan)**. AYVAKYT kan ibland förändra hur du tänker och hur du kommer ihåg information. Kontakta din läkare om du upplever dessa symtom eller om en familjemedlem, anhörigvårdare eller någon som känner dig märker att du blir glömsk eller förvirrad.
- Under behandling med detta läkemedel ska du genast informera din läkare **om du går upp i vikt mycket snabbt, utvecklar svullnad av ansiktet eller armar/ben, har svårigheter att andas eller blir andfådd**. Detta läkemedel kan orsaka att din kropp samlar på sig vatten (svår vätskeretention).
- AYVAKYT kan orsaka **avvikelser i din hjärtrytm**. Din läkare kan utföra tester för att bedöma dessa problem under din behandling med AYVAKYT. Tala om för din läkare om du känner dig yr, svimfärdig eller har onormala hjärtslag när du tar detta läkemedel.
- Du kan få **svåra mag- och tarmbesvär (diarré, illamående och kräkningar)**. Kontakta omedelbart läkare om du får dessa symtom.
- Du kan bli **mer känslig mot solen** när du tar detta läkemedel. Det är viktigt för att täcka hudområden som exponeras för sol och att använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF).

Medan du tar AYVAKYT kommer din läkare att be dig lämna blodprover med jämna mellanrum. Du kommer även att vägas regelbundet.

Se avsnitt 4 för mer information.

Barn och ungdomar

AYVAKYT har inte studerats hos barn och ungdomar under 18 år. Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och AYVAKYT

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. AYVAKYT kan påverka hur andra läkemedel fungerar och vissa andra läkemedel kan påverka hur detta läkemedel fungerar.

Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du tar AYVAKYT om du tar något av följande läkemedel:

Följande läkemedel kan öka effekterna av AYVAKYT och kan öka dess biverkningar:

- Boceprevir – används för att behandla hepatit C
- Kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – används vid HIV-infektioner/AIDS
- klaritromycin, erytromycin, telitromycin – används för att behandla bakterieinfektioner
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – används för att behandla svåra svampinfektioner

– Konivaptan – används för att behandla låga natriumhalter i blodet (hyponatremi)

Följande läkemedel kan minska effekterna av AYVAKYT:

- Rifampicin – används för att behandla tuberkulos (TBC) och vissa andra bakteriella infektioner
- Karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin, primidon, fenobarbital – används för att behandla epilepsi
- Johannesört (*hypericum perforatum*) – ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro
- Bosentan – används för att behandla högt blodtryck
- Efavirenz och etravirin – används för att behandla HIV-infektioner/AIDS
- Modafinil – används för att behandla sömnstörningar
- Dabrafenib – används för att behandla vissa typer av cancer
- Nafcillin – används för att behandla vissa bakterieinfektioner
- Dexametason – används för att minska inflammation

Detta läkemedel kan påverka hur bra följande läkemedel fungerar eller öka deras biverkningar:

- Alfentanil – används för att kontrollera smärta under operationer och medicinska ingrepp
- Atazanavir – används för att behandla HIV-infektion/AIDS
- Midazolam – används för sövning, sedering eller för att minska ångest
- Simvastatin – används för att behandla högt kolesterol
- Sirolimus, takrolimus – används för att förhindra avstötning av transplanterade organ

Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du tar andra läkemedel.

AYVAKYT med mat och dryck

Du ska inte dricka grapefruktjuice eller äta grapefrukt medan du får behandling med AYVAKYT.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet:

Detta läkemedel rekommenderas inte för användning under graviditet förutom då det är absolut nödvändigt. Undvik att bli gravid under tiden du behandlas med detta läkemedel eftersom det kan skada ditt ofödda barn. Din läkare kommer att diskutera de möjliga riskerna med att AYVAKYT under graviditet med dig.

Din läkare kan komma att kontrollera om du är gravid innan du påbörjar behandling med detta läkemedel.

Kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling och i minst en månad efter avslutad behandling. Tala med din läkare om effektiva preventivmedelsmetoder som är lämpliga för dig.

Amning:

Tala om för din läkare om du ammar eller planerar att amma. Det är okänt om AYVAKYT passerar över i modersmjölk. Du ska inte amma under behandling med detta läkemedel och under minst två veckor efter den sista dosen. Tala med din läkare om det bästa sättet att ge ditt barn mat under denna tid.

Körförmåga och användning av maskiner

AYVAKYT kan orsaka symtom som påverkar din förmåga att koncentrera dig och din reaktionsförmåga (se avsnitt 4). Därför kan AYVAKYT påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Var särskilt försiktig när du kör bil eller använder maskiner om du får dessa biverkningar.

AYVAKYT innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar AYVAKYT

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Rekommenderad dos är 300 mg via munnen en gång om dagen.

Om du får biverkningar kan läkaren vilja ändra dosen eller avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent. Ändra inte din dos eller sluta ta AYVAKYT förrän din läkare säger till dig att göra det.

Svälj AYVAKYT-tabletten hel/tabletterna hela med ett glas vatten, på fastande mage. Ät inte under minst två timmar före och minst en timme efter att du tagit AYVAKYT.

Om du kräks efter att ha tagit en dos av AYVAKYT ska du inte ta en extra dos. Ta nästa dos vid planerad tid.

Om du har tagit för stor mängd av AYVAKYT

Om du av misstag har tagit för många tabletter ska du genast tala med din läkare. Du kan behöva söka sjukvård.

Om du har glömt att ta AYVAKYT

Om du missar en dos av AYVAKYT ska du ta den så snart du kommer ihåg såvida inte din nästa planerade dos infaller inom 8 timmar. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos inom 8 timmar för att kompensera för glömd dos.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De allvarligaste biverkningarna

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Tala omedelbart om för din läkare om du får något av följande (se även avsnitt 2.):

- svår huvudvärk, synproblem, blir mycket sömning eller upplever allvarlig svaghet på ena sidan av kroppen (tecken på hjärnblödning)
- minnesförlust, minnesförändringar eller förvirring (tecken på en kognitiv påverkan)

Andra biverkningar kan omfatta:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- minskad aptit
- minnesförlust, minnesförändringar eller förvirring (kognitiv påverkan)
- yrsel
- smakförändringar
- ökad tårproduktion
- buksmärta (ont i magen)
- illamående, kväljningar/hulkningar och kräkningar
- diarré
- torrhet som påverkar ögon, läppar, mun och hud
- halsbränna
- förändring av hårets färg
- utslag
- svullnad (t.ex. fötter, fotleder, ansikte, ögon, leder)
- trötthet
- blodprover som visar minskning av antalet röda blodkroppar (anemi) och vita blodkroppar
- blodprover som visar ökad belastning på levern och höga halter av bilirubin, ett ämne som produceras i levern

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- röda eller smärtsamma ögon, dimsyn
- uttorkning
- låg albuminnivå i blodet
- depression
- ångest/oro
- svårt att somna (sömlöshet)
- blödning i hjärnan
- känslensättning, domningar, stickningar eller ökad känslighet för smärta i armar och ben
- svaghetskänsla eller ovanlig sömnhet
- talrubbing eller hes röst
- förändringar i rörelseförmågan
- huvudvärk
- tremor
- blödning i ögat
- ökad känslighet för solljus
- högt blodtryck
- andnöd
- täppt näsa
- hosta, inklusive slemhosta
- blödning i magtarmkanalen
- ökad vätska i buken
- förstoppning, väderspänningar (gaser)
- svårighet att svälja
- smärta i munnen, läpparna eller tungan, svamp i munnen
- ökning av salivproduktionen
- röd eller kliande hud
- missfärgning av huden
- håravfall
- smärta
- muskelspasmer
- blod i urinen
- feber eller allmän obehagskänsla
- förändringar i den elektriska aktiviteten i hjärtat
- viktuppgång eller viktnegång
- blodprover som visar på lågt antal blodplättar, vilket ofta är förknippat med att ha lätt att få blåmärken och blödningar
- blodprover som visar ändrade mängder av mineraler i blodet
- blodprover som visar nedsatt njurfunktion
- blodprover som visar ökad nedbrytning av muskler

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- blödning i tumören
- vätska runt hjärtat
- blödning i levern

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur AYVAKYT ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på burken och den yttre kartongen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du märker att burken är skadad eller visar tecken på manipulering.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är avapritinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg avapritinib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettens kärna innehåller: mikrokristallin cellulosa, kopovidon, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat (se avsnitt 2 ”AYVAKYT innehåller natrium”).
 - Tablettdrageringen innehåller: talk, makrogol 3350, polyvinylalkohol och titandioxid (E171).
 - Tryckfärgen innehåller: Shellac Glaze 45 % (20 % förestrad) i etanol, Brillantblått FCF (E133), titandioxid (E171), svart järnoxid (E172) och propylenglykol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

AYVAKYT 100 mg filmdragerade tabletter är runda, vita tabletter, 9 mm i diameter, med trycket ”BLU” med blått bläck på ena sidan och ”100” på den andra.

AYVAKYT levereras i en burk som innehåller 30 filmdragerade tabletter. Varje kartong innehåller en burk.

Låt torkmedelsbehållaren vara kvar i burken

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”.

Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till patienten

AYVAKYT 200 mg filmdragerade tabletter avapritinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad AYVAKYT är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar AYVAKYT
3. Hur du tar AYVAKYT
4. Eventuella biverkningar
5. Hur AYVAKYT ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad AYVAKYT är och vad det används för

AYVAKYT är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen avapritinib.

Detta läkemedel används för att behandla vuxna med en typ av cancer i matsmältningskanalen som kallas för gastrointestinala stromala tumörer (GIST) när den inte kan behandlas med operation (inoperabel) eller som har spridit sig till andra delar av kroppen (metastaserad).

AYVAKYT hämmar aktiviteten hos en grupp av proteiner i kroppen som heter kinaser. De celler som cancer består av har oftast förändringar (mutationer) i de gener som är involverade i att göra specifika kinaser som förknippas med tillväxten och spridningen av cancerceller. Detta läkemedel är avsett att behandla GIST som har en specifik mutation (D842V) i den gen som ansvarar för att tillverka en kinas som kallas trombocyt-härledd tillväxtfaktorreceptor alfa (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA).

Om du har några frågor om hur AYVAKYT fungerar eller varför detta läkemedel har ordinerats till dig kan du ställa dem din läkare.

2. Vad du behöver veta innan du tar AYVAKYT:

Ta inte AYVAKYT:

- om du är allergisk mot avapritinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar AYVAKYT:

- **om du har drabbats av ett blodkärlsaneurysm** (utbuktning och försvagning av väggen i ett blodkärl) eller **hjärnblödning** under det senaste året.

Var särskilt försiktig med detta läkemedel:

- Du kan få symtom som **svår huvudvärk, synproblem, bli mycket sömning eller uppleva svår svaghet på ena sidan av kroppen (tecken på hjärnblödning)**. Om detta inträffar ska du kontakta din läkare omedelbart och tillfälligt avbryta behandlingen.
- Behandling med detta läkemedel kan leda till en **högre blödningsrisk**. Avapritinib kan orsaka blödning i matsmältningssystemet som till exempel i magsäck, ändtarm, tarmar eller lever samt blödning från tumören. Tala om för din läkare om du haft eller har några blödningsproblem och om du tar warfarin, fenprokumon eller något annat blodförtunnande läkemedel för att förebygga blodproppar. Innan du börjar ta AYVAKYT kan din läkare besluta att ta blodprover. Sök omedelbart sjukvård om du drabbas av något av följande symtom: blod i avföringen eller svart avföring, magont, hostar blod eller har blodiga kräkningar.
- Du kan också utveckla **minnesförlust, minnesförändringar eller förvirring (tecken på en kognitiv påverkan)**. AYVAKYT kan ibland förändra hur du tänker och hur du kommer ihåg information. Kontakta din läkare om du upplever dessa symtom eller om en familjemedlem, anhörigvårdare eller någon som känner dig märker att du blir glömsk eller förvirrad.
- Under behandling med detta läkemedel ska du genast informera din läkare **om du går upp i vikt mycket snabbt, utvecklar svullnad av ansiktet eller armar/ben, har svårigheter att andas eller blir andfådd**. Detta läkemedel kan orsaka att din kropp samlar på sig vatten (svår vätskeretention).
- AYVAKYT kan orsaka **avvikelser i din hjärtrytm**. Din läkare kan utföra tester för att bedöma dessa problem under din behandling med AYVAKYT. Tala om för din läkare om du känner dig yr, svimfärdig eller har onormala hjärtslag när du tar detta läkemedel.
- Du kan få **svåra mag- och tarmbesvär (diarré, illamående och kräkningar)**. Kontakta omedelbart läkare om du får dessa symtom.
- Du kan bli **mer känslig mot solen** när du tar detta läkemedel. Det är viktigt för att täcka hudområden som exponeras för sol och att använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF).

Medan du tar AYVAKYT kommer din läkare att be dig lämna blodprover med jämna mellanrum. Du kommer även att vägas regelbundet.

Se avsnitt 4 för mer information.

Barn och ungdomar

AYVAKYT har inte studerats hos barn och ungdomar under 18 år. Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och AYVAKYT

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. AYVAKYT kan påverka hur andra läkemedel fungerar och vissa andra läkemedel kan påverka hur detta läkemedel fungerar.

Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du tar AYVAKYT om du tar något av följande läkemedel:

Följande läkemedel kan öka effekterna av AYVAKYT och kan öka dess biverkningar:

- Boceprevir – används för att behandla hepatit C
- Kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – används vid HIV-infektioner/AIDS
- klaritromycin, erytromycin, telitromycin – används för att behandla bakterieinfektioner
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – används för att behandla svåra svampinfektioner

- Konivaptan – används för att behandla låga natriumhalter i blodet (hyponatremi)

Följande läkemedel kan minska effekterna av AYVAKYT:

- Rifampicin – används för att behandla tuberkulos (TBC) och vissa andra bakteriella infektioner
- Karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin, primidon, fenobarbital – används för att behandla epilepsi
- Johannesört (*hypericum perforatum*) – ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro
- Bosentan – används för att behandla högt blodtryck
- Efavirenz och etravirin – används för att behandla HIV-infektioner/AIDS
- Modafinil – används för att behandla sömnstörningar
- Dabrafenib – används för att behandla vissa typer av cancer
- Nafcillin – används för att behandla vissa bakterieinfektioner
- Dexametason – används för att minska inflammation

Detta läkemedel kan påverka hur bra följande läkemedel fungerar eller öka deras biverkningar:

- Alfentanil – används för att kontrollera smärta under operationer och medicinska ingrepp
- Atazanavir – används för att behandla HIV-infektion/AIDS
- Midazolam – används för sövning, sedering eller för att minska ångest
- Simvastatin – används för att behandla högt kolesterol
- Sirolimus, takrolimus – används för att förhindra avstötning av transplanterade organ

Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du tar andra läkemedel.

AYVAKYT med mat och dryck

Du ska inte dricka grapefruktjuice eller äta grapefrukt medan du får behandling med AYVAKYT.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet:

Detta läkemedel rekommenderas inte för användning under graviditet förutom då det är absolut nödvändigt. Undvik att bli gravid under tiden du behandlas med detta läkemedel eftersom det kan skada ditt ofödda barn. Din läkare kommer att diskutera de möjliga riskerna med att AYVAKYT under graviditet med dig.

Din läkare kan komma att kontrollera om du är gravid innan du påbörjar behandling med detta läkemedel.

Kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling och i minst en månad efter avslutad behandling. Tala med din läkare om effektiva preventivmedelsmetoder som är lämpliga för dig.

Amning:

Tala om för din läkare om du ammar eller planerar att amma. Det är okänt om AYVAKYT passerar över i modersmjölk. Du ska inte amma under behandling med detta läkemedel och under minst två veckor efter den sista dosen. Tala med din läkare om det bästa sättet att ge ditt barn mat under denna tid.

Körförmåga och användning av maskiner

AYVAKYT kan orsaka symtom som påverkar din förmåga att koncentrera dig och din reaktionsförmåga (se avsnitt 4). Därför kan AYVAKYT påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Var särskilt försiktig när du kör bil eller använder maskiner om du får dessa biverkningar.

AYVAKYT innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar AYVAKYT

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Rekommenderad dos är 300 mg via munnen en gång om dagen.

Om du får biverkningar kan läkaren vilja ändra dosen eller avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent. Ändra inte din dos eller sluta ta AYVAKYT förrän din läkare säger till dig att göra det.

Svälj AYVAKYT-tabletten hel/tabletterna hela med ett glas vatten, på fastande mage. Ät inte under minst två timmar före och minst en timme efter att du tagit AYVAKYT.

Om du kräks efter att ha tagit en dos av AYVAKYT ska du inte ta en extra dos. Ta nästa dos vid planerad tid.

Om du har tagit för stor mängd av AYVAKYT

Om du av misstag har tagit för många tabletter ska du genast tala med din läkare. Du kan behöva söka sjukvård.

Om du har glömt att ta AYVAKYT

Om du missar en dos av AYVAKYT ska du ta den så snart du kommer ihåg såvida inte din nästa planerade dos infaller inom 8 timmar. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos inom 8 timmar för att kompensera för glömd dos.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De allvarligaste biverkningarna

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Tala omedelbart om för din läkare om du får något av följande (se även avsnitt 2.):

- svår huvudvärk, synproblem, blir mycket sömning eller upplever allvarlig svaghet på ena sidan av kroppen (tecken på hjärnblödning)
- minnesförlust, minnesförändringar eller förvirring (tecken på en kognitiv påverkan)

Andra biverkningar kan omfatta:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- minskad aptit
- minnesförlust, minnesförändringar eller förvirring (kognitiv påverkan)
- yrsel
- smakförändringar
- ökad tårproduktion
- buksmärta (ont i magen)
- illamående, kväljningar/hulkningar och kräkningar
- diarré
- torrhet som påverkar ögon, läppar, mun och hud
- halsbränna
- förändring av hårets färg
- utslag
- svullnad (t.ex. fötter, fotleder, ansikte, ögon, leder)
- trötthet
- blodprover som visar minskning av antalet röda blodkroppar (anemi) och vita blodkroppar
- blodprover som visar ökad belastning på levern och höga halter av bilirubin, ett ämne som produceras i levern

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- röda eller smärtsamma ögon, dimsyn
- uttorkning
- låg albuminnivå i blodet
- depression
- ångest/oro
- svårt att somna (sömlöshet)
- blödning i hjärnan
- känslensättning, domningar, stickningar eller ökad känslighet för smärta i armar och ben
- svaghetskänsla eller ovanlig sömnhet
- talrubbing eller hes röst
- förändringar i rörelseförmågan
- huvudvärk
- tremor
- blödning i ögat
- ökad känslighet för solljus
- högt blodtryck
- andnöd
- täppt näsa
- hosta, inklusive slemhosta
- blödning i magtarmkanalen
- ökad vätska i buken
- förstoppning, väderspänningar (gaser)
- svårighet att svälja
- smärta i munnen, läpparna eller tungan, svamp i munnen
- ökning av salivproduktionen
- röd eller kliande hud
- missfärgning av huden
- håravfall
- smärta
- muskelspasmer
- blod i urinen
- feber eller allmän obehagskänsla
- förändringar i den elektriska aktiviteten i hjärtat
- viktuppgång eller viktnedgång
- blodprover som visar på lågt antal blodplättar, vilket ofta är förknippat med att ha lätt att få blåmärken och blödningar
- blodprover som visar ändrade mängder av mineraler i blodet
- blodprover som visar nedsatt njurfunktion
- blodprover som visar ökad nedbrytning av muskler

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- blödning i tumören
- vätska runt hjärtat
- blödning i levern

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur AYVAKYT ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på burken och den yttre kartongen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du märker att burken är skadad eller visar tecken på manipulering.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är avapritinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg avapritinib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettens kärna innehåller: mikrokristallin cellulosa, kopovidon, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat (se avsnitt 2 ”AYVAKYT innehåller natrium”).
 - Tablettdrageringen innehåller: talk, makrogol 3350, polyvinylalkohol och titandioxid (E171).
 - Tryckfärgen innehåller: Shellac Glaze 45 % (20 % förestrad) i etanol, Brilljantblått FCF (E133), titandioxid (E171), svart järnoxid (E172) och propylenglykol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

AYVAKYT 200 mg filmdragerade tabletter är ovala, vita tabletter, 16 mm långa och 8 mm breda, med trycket ”BLU” med blått bläck på ena sidan och ”200” på den andra.

AYVAKYT levereras i en burk som innehåller 30 filmdragerade tabletter. Varje kartong innehåller en burk.

Låt torkmedelsbehållaren vara kvar i burken

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”.

Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till patienten

AYVAKYT 300 mg filmdragerade tabletter avapritinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad AYVAKYT är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar AYVAKYT
3. Hur du tar AYVAKYT
4. Eventuella biverkningar
5. Hur AYVAKYT ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad AYVAKYT är och vad det används för

AYVAKYT är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen avapritinib.

Detta läkemedel används för att behandla vuxna med en typ av cancer i matsmältningskanalen som kallas för gastrointestinala stromala tumörer (GIST) när den inte kan behandlas med operation (inoperabel) eller som har spridit sig till andra delar av kroppen (metastaserad).

AYVAKYT hämmar aktiviteten hos en grupp av proteiner i kroppen som heter kinaser. De celler som cancer består av har oftast förändringar (mutationer) i de gener som är involverade i att göra specifika kinaser som förknippas med tillväxten och spridningen av cancerceller. Detta läkemedel är avsett att behandla GIST som har en specifik mutation (D842V) i den gen som ansvarar för att tillverka en kinas som kallas trombocyt-härledd tillväxtfaktorreceptor alfa (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA).

Om du har några frågor om hur AYVAKYT fungerar eller varför detta läkemedel har ordinerats till dig kan du ställa dem din läkare.

2. Vad du behöver veta innan du tar AYVAKYT:

Ta inte AYVAKYT:

- om du är allergisk mot avapritinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar AYVAKYT:

- **om du har drabbats av ett blodkärlsaneurysm** (utbuktning och försvagning av väggen i ett blodkärl) eller **hjärnblödning** under det senaste året.

Var särskilt försiktig med detta läkemedel:

- Du kan få symtom som **svår huvudvärk, synproblem, bli mycket sömning eller uppleva svår svaghet på ena sidan av kroppen (tecken på hjärnblödning)**. Om detta inträffar ska du kontakta din läkare omedelbart och tillfälligt avbryta behandlingen.
- Behandling med detta läkemedel kan leda till en **högre blödningsrisk**. Avapritinib kan orsaka blödning i matsmältningssystemet som till exempel i magsäck, ändtarm, tarmar eller lever samt blödning från tumören. Tala om för din läkare om du haft eller har några blödningsproblem och om du tar warfarin, fenpropukumon eller något annat blodförtunnande läkemedel för att förebygga blodproppar. Innan du börjar ta AYVAKYT kan din läkare besluta att ta blodprover. Sök omedelbart sjukvård om du drabbas av något av följande symtom: blod i avföringen eller svart avföring, magont, hostar blod eller har blodiga kräkningar.
- Du kan också utveckla **minnesförlust, minnesförändringar eller förvirring (tecken på en kognitiv påverkan)**. AYVAKYT kan ibland förändra hur du tänker och hur du kommer ihåg information. Kontakta din läkare om du upplever dessa symtom eller om en familjemedlem, anhörigvårdare eller någon som känner dig märker att du blir glömsk eller förvirrad.
- Under behandling med detta läkemedel ska du genast informera din läkare **om du går upp i vikt mycket snabbt, utvecklar svullnad av ansiktet eller armar/ben, har svårigheter att andas eller blir andfådd**. Detta läkemedel kan orsaka att din kropp samlar på sig vatten (svår vätskeretention).
- AYVAKYT kan orsaka **avvikelser i din hjärtrytm**. Din läkare kan utföra tester för att bedöma dessa problem under din behandling med AYVAKYT. Tala om för din läkare om du känner dig yr, svimfärdig eller har onormala hjärtslag när du tar detta läkemedel.
- Du kan få **svåra mag- och tarmbesvär (diarré, illamående och kräkningar)**. Kontakta omedelbart läkare om du får dessa symtom.
- Du kan bli **mer känslig mot solen** när du tar detta läkemedel. Det är viktigt för att täcka hudområden som exponeras för sol och att använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF).

Medan du tar AYVAKYT kommer din läkare att be dig lämna blodprover med jämna mellanrum. Du kommer även att vägas regelbundet.

Se avsnitt 4 för mer information.

Barn och ungdomar

AYVAKYT har inte studerats hos barn och ungdomar under 18 år. Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och AYVAKYT

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. AYVAKYT kan påverka hur andra läkemedel fungerar och vissa andra läkemedel kan påverka hur detta läkemedel fungerar.

Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du tar AYVAKYT om du tar något av följande läkemedel:

Följande läkemedel kan öka effekterna av AYVAKYT och kan öka dess biverkningar:

- Boceprevir – används för att behandla hepatit C
- Kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – används vid HIV-infektioner/AIDS
- klaritromycin, erytromycin, telitromycin – används för att behandla bakterieinfektioner
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – används för att behandla svåra svampinfektioner

- Konivaptan – används för att behandla låga natriumhalter i blodet (hyponatremi)

Följande läkemedel kan minska effekterna av AYVAKYT:

- Rifampicin – används för att behandla tuberkulos (TBC) och vissa andra bakteriella infektioner
- Karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin, primidon, fenobarbital – används för att behandla epilepsi
- Johannesört (*hypericum perforatum*) – ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro
- Bosentan – används för att behandla högt blodtryck
- Efavirenz och etravirin – används för att behandla HIV-infektioner/AIDS
- Modafinil – används för att behandla sömnstörningar
- Dabrafenib – används för att behandla vissa typer av cancer
- Nafcillin – används för att behandla vissa bakterieinfektioner
- Dexametason – används för att minska inflammation

Detta läkemedel kan påverka hur bra följande läkemedel fungerar eller öka deras biverkningar:

- Alfentanil – används för att kontrollera smärta under operationer och medicinska ingrepp
- Atazanavir – används för att behandla HIV-infektion/AIDS
- Midazolam – används för sövning, sedering eller för att minska ångest
- Simvastatin – används för att behandla högt kolesterol
- Sirolimus, takrolimus – används för att förhindra avstötning av transplanterade organ

Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du tar andra läkemedel.

AYVAKYT med mat och dryck

Du ska inte dricka grapefruktjuice eller äta grapefrukt medan du får behandling med AYVAKYT.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet:

Detta läkemedel rekommenderas inte för användning under graviditet förutom då det är absolut nödvändigt. Undvik att bli gravid under tiden du behandlas med detta läkemedel eftersom det kan skada ditt ofödda barn. Din läkare kommer att diskutera de möjliga riskerna med att AYVAKYT under graviditet med dig.

Din läkare kan komma att kontrollera om du är gravid innan du påbörjar behandling med detta läkemedel.

Kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling och i minst en månad efter avslutad behandling. Tala med din läkare om effektiva preventivmedelsmetoder som är lämpliga för dig.

Amning:

Tala om för din läkare om du ammar eller planerar att amma. Det är okänt om AYVAKYT passerar över i modersmjölk. Du ska inte amma under behandling med detta läkemedel och under minst två veckor efter den sista dosen. Tala med din läkare om det bästa sättet att ge ditt barn mat under denna tid.

Körförmåga och användning av maskiner

AYVAKYT kan orsaka symtom som påverkar din förmåga att koncentrera dig och din reaktionsförmåga (se avsnitt 4). Därför kan AYVAKYT påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Var särskilt försiktig när du kör bil eller använder maskiner om du får dessa biverkningar.

AYVAKYT innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar AYVAKYT

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Rekommenderad dos är 300 mg via munnen en gång om dagen.

Om du får biverkningar kan läkaren vilja ändra dosen eller avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent. Ändra inte din dos eller sluta ta AYVAKYT förrän din läkare säger till dig att göra det.

Svälj AYVAKYT-tabletten hel/tabletterna hela med ett glas vatten, på fastande mage. Ät inte under minst två timmar före och minst en timme efter att du tagit AYVAKYT.

Om du kräks efter att ha tagit en dos av AYVAKYT ska du inte ta en extra dos. Ta nästa dos vid planerad tid.

Om du har tagit för stor mängd av AYVAKYT

Om du av misstag har tagit för många tabletter ska du genast tala med din läkare. Du kan behöva söka sjukvård.

Om du har glömt att ta AYVAKYT

Om du missar en dos av AYVAKYT ska du ta den så snart du kommer ihåg såvida inte din nästa planerade dos infaller inom 8 timmar. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos inom 8 timmar för att kompensera för glömd dos.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De allvarligaste biverkningarna

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Tala omedelbart om för din läkare om du får något av följande (se även avsnitt 2.):

- svår huvudvärk, synproblem, blir mycket sömning eller upplever allvarlig svaghet på ena sidan av kroppen (tecken på hjärnblödning)
- minnesförlust, minnesförändringar eller förvirring (tecken på en kognitiv påverkan)

Andra biverkningar kan omfatta:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- minskad aptit
- minnesförlust, minnesförändringar eller förvirring (kognitiv påverkan)
- yrsel
- smakförändringar
- ökad tårproduktion
- buksmärta (ont i magen)
- illamående, kväljningar/hulkningar och kräkningar
- diarré
- torrhet som påverkar ögon, läppar, mun och hud
- halsbränna
- förändring av hårets färg
- utslag
- svullnad (t.ex. fötter, fotleder, ansikte, ögon, leder)
- trötthet
- blodprover som visar minskning av antalet röda blodkroppar (anemi) och vita blodkroppar
- blodprover som visar ökad belastning på levern och höga halter av bilirubin, ett ämne som produceras i levern

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- röda eller smärtsamma ögon, dimsyn
- uttorkning
- låg albuminnivå i blodet
- depression
- ångest/oro
- svårt att somna (sömlöshet)
- blödning i hjärnan
- känslensättning, domningar, stickningar eller ökad känslighet för smärta i armar och ben
- svaghetskänsla eller ovanlig sömnhet
- talrubbing eller hes röst
- förändringar i rörelseförmågan
- huvudvärk
- tremor
- blödning i ögat
- ökad känslighet för solljus
- högt blodtryck
- andnöd
- täppt näsa
- hosta, inklusive slemhosta
- blödning i magtarmkanalen
- ökad vätska i buken
- förstoppning, väderspänningar (gaser)
- svårighet att svälja
- smärta i munnen, läpparna eller tungan, svamp i munnen
- ökning av salivproduktionen
- röd eller kliande hud
- missfärgning av huden
- håravfall
- smärta
- muskelspasmer
- blod i urinen
- feber eller allmän obehagskänsla
- förändringar i den elektriska aktiviteten i hjärtat
- viktuppgång eller viktnedgång
- blodprover som visar på lågt antal blodplättar, vilket ofta är förknippat med att ha lätt att få blåmärken och blödningar
- blodprover som visar ändrade mängder av mineraler i blodet
- blodprover som visar nedsatt njurfunktion
- blodprover som visar ökad nedbrytning av muskler

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- blödning i tumören
- vätska runt hjärtat
- blödning i levern

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur AYVAKYT ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på burken och den yttre kartongen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du märker att burken är skadad eller visar tecken på manipulering.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är avapritinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg avapritinib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettens kärna innehåller: mikrokristallin cellulosa, kopovidon, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat (se avsnitt 2 ”AYVAKYT innehåller natrium”).
 - Tablettdrageringen innehåller: talk, makrogol 3350, polyvinylalkohol och titandioxid (E171).
 - Tryckfärgen innehåller: Shellac Glaze 45 % (20 % förestrad) i etanol, Brillantblått FCF (E133), titandioxid (E171), svart järnoxid (E172) och propylenglykol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

AYVAKYT 300 mg filmdragerade tabletter är ovala, vita tabletter, 18 mm långa och 9 mm breda, med trycket ”BLU” med blått bläck på ena sidan och ”300” på den andra.

AYVAKYT levereras i en burk som innehåller 30 filmdragerade tabletter. Varje kartong innehåller en burk.

Låt torkmedelsbehållaren vara kvar i burken

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”.

Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens

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