

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 25 mg filmdragerade tabletter
AYVAKYT 50 mg filmdragerade tabletter
AYVAKYT 100 mg filmdragerade tabletter
AYVAKYT 200 mg filmdragerade tabletter
AYVAKYT 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

AYVAKYT 25 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg avapritinib.

AYVAKYT 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg avapritinib.

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. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

AYVAKYT 25 mg filmdragerade tabletter

Rund, vit filmdragerad tablett, 5 mm i diameter med präglad text. På ena sidan står det ”BLU” och på den andra sidan står det ”25”.

AYVAKYT 50 mg filmdragerade tabletter

Rund, vit filmdragerad tablett, 6 mm i diameter med präglad text. På ena sidan står det ”BLU” och på den andra sidan står det ”50”.

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

Inoperabel eller metastaserande gastrointestinal stromal tumör (GIST)

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.

Avancerad systemisk mastocytos (AdvSM)

AYVAKYT är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med aggressiv systemisk mastocytos (ASM), systemisk mastocytos med en associerad hematologisk tumör (SM-AHN) eller mastcellsleukemi (MCL), efter minst en systemisk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering för GIST

För GIST är den rekommenderade startdosen med avapritinib 300 mg peroralt en gång dagligen, på fastande mage (se Administreringsätt). Behandlingen bör fortgå fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffar.

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

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

Dosering för AdvSM

För AdvSM är den rekommenderade startdosen med avapritinib 200 mg peroralt en gång dagligen, på fastande mage (se Administreringsätt). Denna dos på 200 mg en gång dagligen är också den maximala rekommenderade dosen som inte får överskridas av patienter med AdvSM. Behandlingen bör fortgå fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffar.

Behandling med avapritinib rekommenderas inte hos patienter med trombocytantal $< 50 \times 10^9/l$ (se tabell 2 och avsnitt 4.4).

Samtidig användning av avapritinib med starka eller måttliga CYP3A-hämmare ska undvikas. Om samtidig användning med en måttlig CYP3A-hämmare inte kan undvikas måste startdosen med avapritinib reduceras från 200 mg till 50 mg peroralt en gång dagligen (se avsnitt 4.5).

Dosändring vid biverkningar

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

Dosen bör justeras baserat på säkerhet och tolerabilitet.

De rekommenderade dosminskningarna och dosändringarna finns i tabell 1 och tabell 2.

Tabell 1. Rekommenderade dosminskningar för AYVAKYT vid biverkningar

Dosminskning	GIST (startdos 300 mg)	AdvSM (startdos 200 mg)
Första	200 mg en gång dagligen	100 mg en gång dagligen
Andra	100 mg en gång dagligen	50 mg en gång dagligen
Tredje	-	25 mg en gång dagligen

Tabell 2. Rekommenderade dosändringar för AYVAKYT vid biverkningar

Biverkning	Svårighetsgrad*	Dosändring
Patienter med GIST eller AdvSM		
Intrakraniell blödning (se avsnitt 4.4)	Alla grader	Sätt ut AYVAKYT permanent.
Kognitiva effekter** (se avsnitt 4.4)	Grad 1	Fortsätt med samma dos, minska dosen eller avbryt tills tillståndet har förbättrats till var det var vid baslinjen eller tills tillståndet försvunnit. Fortsätt med samma dos eller med 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.
Patienter med AdvSM		
Trombocytopeni (se avsnitt 4.4)	Mindre än $50 \times 10^9/l$	Avbryt doseringen tills trombocytantalet är $\geq 50 \times 10^9/l$ och fortsätt sedan med en minskad dos (se tabell 1). Om trombocytantalet inte stiger över $50 \times 10^9/l$, överväg trombocytstöd.

* 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

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 Administrerings sätt). Om dosen inte har tagits minst 8 timmar före nästa dos, måste dosen hoppas över och patienten ska återuppta behandlingen med nästa planerade dos.

Om kräkning inträffar efter att ha tagit en dos av avapritinib, får patienten inte ta en ytterligare dos utan i stället fortsätta med nästa planerade dos.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter som är 65 år och äldre (se avsnitt 5.2).

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.

Administrerings sätt

AYVAKYT är avsett för oral användning.

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

Patienten måste svälja 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

Avapritinib har förknippats med en ökad incidens av blödningsbiverkningar, däribland allvarliga och svårabiverkningar, såsom gastrointestinal blödning och intrakraniellblödning hos patienter med inoperabel eller metastaserande GIST och AdvSM. Gastrointestinala blödningsbiverkningar utgjorde de vanligast rapporterade blödningsbiverkningarna vid behandling med avapritinib av patienter med inoperabel eller metastaserande GIST, även om lever- och tumörblödningar också inträffade (se avsnitt 4.8).

Rutinmässig övervakning av blödningsbiverkningar måste innefatta läkarundersökning. Fullständigt blodcellsantal, inklusive trombocyter, och koagulationsparametrar måste övervakas, särskilt hos patienter med sjukdomar som gör dem benägna till blödning, och personer som behandlas med antikoagulantia (t.ex. warfarin och fenpropakumon) eller samtidigt behandlas med andra läkemedel som ökar blödningsrisken.

Intrakraniella blödningar

Biverkningar med intrakraniell blödning har inträffat hos patienter som fick avapritinib. Innan du inleder behandling med avapritinib ska risken för intrakraniell blödning noga övervägas hos patienter med potentiell ökad risk inklusive patienter med trombocytopeni, vasculärt aneurysm eller en anamnes på intrakraniell blödning eller cerebrovasculär händelse under det föregående året.

Patienter som upplever kliniskt relevanta neurologiska tecken eller symtom (t.ex. svår huvudvärk, synproblem, somnolens och/eller fokala svagheter) under behandling med avapritinib måste avbryta doseringen med avapritinib och 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 svårighetsgrad, måste avapritinib sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Inoperabel eller metastaserande GIST

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

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

Avancerad systemisk mastocytos

Allvarliga biverkningar med intrakraniell blödning rapporterades hos patienter med AdvSM som fick avapritinib (se avsnitt 4.8). Den exakta mekanismen är okänd. Incidensen av intrakraniell blödning var högre hos patienter med trombocytantal $< 50 \times 10^9/l$ och hos patienter med en startdos på ≥ 300 mg.

Med tanke på ovanstående måste en trombocyträkning utföras innan behandlingen påbörjas. Avapritinib rekommenderas inte hos patienter med trombocytantal $< 50 \times 10^9/l$. Efter det att behandling har påbörjats måste trombocyträkning utföras varannan vecka under de första 8 veckorna oavsett trombocytantal vid baslinjen. Efter 8 veckors behandling ska trombocytantalet kontrolleras varannan vecka (eller oftare enligt vad som är kliniskt indicerat) om värdena är lägre än $75 \times 10^9/l$, var fjärde vecka om värdena är mellan 75 och $100 \times 10^9/l$ och enligt vad som är kliniskt indicerat om värdena är högre än $100 \times 10^9/l$.

Trombocytantal på $< 50 \times 10^9/l$ ska hanteras genom tillfällig utsättning av avapritinib. Trombocytstöd kan vara nödvändigt och den rekommenderade dosändringen i tabell 2 måste följas (se avsnitt 4.2). I kliniska studier var trombocytopeni generellt reversibelt genom minskning eller utsättning av avapritinib. Den högsta dosen för patienter med AdvSM får inte överstiga 200 mg en gång dagligen.

Kognitiva effekter

Kognitiva effekter i form av minnessvårigheter, kognitiv störning, förvirringstillstånd och encefalopati kan inträffa hos patienter som får avapritinib (se avsnitt 4.8). 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 och/eller problem med kognitiv funktion. Patienter måste kontakta sin vårdgivare omedelbart om de upplever nya eller förvärrade kognitiva symtom.

För patienter med observerade kognitiva effekter relaterade till behandling med avapritinib måste den rekommenderade dosändringen i tabell 2 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 pleurautgjutning) 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).

Hos patienter med AdvSM har lokaliserat ödem (facialt, periorbitalt, perifert och lungödem, perikardiell utgjutning och/eller pleurautgjutning) eller generaliserat ödem samt ascites har observerats med en frekvens som åtminstone vanliga (se avsnitt 4.8). Andra lokaliserade ödem (larynxödem) har rapporterats som mindre vanliga.

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 måste noggrant utredas och lämplig understödjande vård och terapeutiska åtgärder, som till exempel diuretika, ska vidtas. För patienter med ascites rekommenderas en utvärdering av den bakomliggande etiologin.

Förlängning av QT-intervall

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

Avapritinib 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 samtidiga läkemedel, redan befintlig hjärtsjukdom och/eller elektrolytrubbningar). Samtidig administrering med starka eller måttliga CYP3A-hämmare bör undvikas på grund av den ökade risken för biverkningar, däribland QT-förlängning och relaterade arytmier (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning av måttliga CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, se avsnitt 4.2 för anvisningar för dosändring.

Intervallbedömningar av QT genom elektrokardiografi (EKG) bör övervägas om avapritinib 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 och AdvSM (se avsnitt 4.8). Patienter med diarré, illamående och kräkningar ska utvärderas för att utesluta sjukdomsrelaterade etiologier. Stödande 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 och AdvSM är förknippat med anemi, neutropeni och trombocytopeni. Blodstatus måste utföras regelbundet under behandlingen med avapritinib. Se även intrakraniella blödningar ovan i detta avsnitt och i avsnitt 4.8.

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

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 måste undvikas eller minimeras på grund av risken för den fototoxicitet som förknippas med avapritinib. Patienter måste 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 avapritinib

Starka och måttliga CYP3A-hämmare

Samtidig administrering av avapritinib 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), däribland grapefrukt/fruktjuice) ska undvikas. Om samtidig användning med en måttlig CYP3A-hämmare inte kan undvikas ska startdosen med avapritinib reduceras från 300 mg till 100 mg peroralt en gång dagligen för patienter med GIST och från 200 mg till 50 mg peroralt en gång dagligen för patienter med AdvSM (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Starka och måttliga CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av avapritinib med en stark CYP3A-inducerare minskade plasmakoncentrationer av avapritinib och kan leda till minskad effekt av avapritinib. Samtidig administrering av rifampicin (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 avapritinib 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 avapritinib 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 måste iaktas 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 hos män och kvinnor

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

Graviditetsstatus för kvinnor i fertil ålder måste bekräftas före behandling med AYWAKYT.

Fertila kvinnor och män med kvinnliga fertila partner måste använda effektiva preventivmedel under behandling med och under en månad efter sista dosen med AYWAKYT.

Patienterna måste rådas att omedelbart kontakta sin vårdgivare om de blir gravida, eller om de misstänker graviditet, medan de tar AYWAKYT.

Graviditet

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

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

Om AYWAKYT används under graviditet eller om patienten blir gravid medan hon tar AYWAKYT måste 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 måste avbrytas under behandling med AYWAKYT och under två veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av AYWAKYT 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 måste 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, liksom 193 patienter inskrivna i studier för AdvSM (samtliga doser), varav 126 patienter fick avapritinib med en startdos på 200 mg, se avsnitt 5.1.

Inoperabel eller metastaserande GIST

De vanligaste biverkningarna oavsett grad under behandling med avapritinib med en startdos på 300 mg eller 400 mg 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.

Avancerad systemisk mastocytos

De vanligaste biverkningarna oavsett grad under behandling med avapritinib med en startdos på 200 mg var periorbitalt ödem (38 %), trombocytopeni (37 %), perifert ödem (33 %) och anemi (22 %).

Allvarliga biverkningar förekom hos 12 % av patienterna som fick avapritinib. De vanligaste allvarliga biverkningarna under behandling med avapritinib var subduralt hematom (2 %), anemi (2 %) och blödning (2 %).

Hos AdvSM-patienter som behandlades med 200 mg hade 7,1 % biverkningar som ledde till att behandlingen avslutats permanent. Hos två patienter (1,6 %) förekom subduralt hematom. Kognitiv störning, nedstämdhet, diarré, uppmärksamhetsstörning, sänkt hemoglobin, förändringar i hårfärg, sänkt libido, illamående, neutropeni, för tidig menopaus och trombocytopeni förekom hos en patient (0,8 % vardera). Biverkningar som ledde till en dosreduktion omfattade trombocytopeni, neutropeni, periorbitalt ödem, kognitiv störning, perifert ödem, minskat trombocytantal, minskat neutrofilantal, anemi, asteni, utmattning, artralgi, ökat alkaliskt fosfat i blodet, ökat bilirubin i blodet samt minskat antal vita blodkroppar.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar som rapporterades i kliniska studier i ≥ 1 % av patienter med GIST anges nedan (tabell 3) 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. För patienter med AdvSM anges biverkningar som rapporterades i kliniska studier hos ≥ 3 % av patienterna nedan (tabell 4).

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.

Inoperabel eller metastaserande GIST

Tabell 3. Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier hos patienter med inoperabel eller metastaserande GIST som behandlas med avapritinib

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

Organsystem/ frekvens	Biverkningar	Alla grader %	Grader ≥ 3 %
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
Blodkärl			
Vanliga	Hypertoni	3,3	1,1
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Vanliga	Pleurautgjutning	6,0	0,9
	Dyspné	6,0	0,7
	Nästappa	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 erytrodysestesisyndrom	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			

Organsystem/ frekvens	Biverkningar	Alla grader %	Grader ≥ 3 %
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
	Förhöjt kreatinfosfokinase i blodet	3,3	0,4
	Viktminskning	7,5	0,2
	Viktökning	4,7	--
	Ökat blodlaktatdehydrogenas	1,3	

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

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

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

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

⁵ Ödem (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

Avancerad systemisk mastocytos

Tabell 4. Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier hos patienter med avancerad systemisk mastocytos som behandlas med avapritinib med en startdos på 200 mg

Organsystem/ frekvens	Biverkningar	Alla grader %	Grader ≥ 3 %
Blodet och lymfsystemet			
Mycket vanliga	Trombocytopeni*	46,8	23,0
	Anemi*	23,0	11,9
	Neutropeni*	21,4	19,0
Vanliga	Leukopeni*	8,7	2,4
Psykiska störningar			
Vanliga	Förvirringstillstånd	1,6	-
Centrala och perifera nervsystemet			
Mycket vanliga	Påverkad smak*	15,9	0,8
	Kognitiv sjukdom	11,9	1,6
Vanliga	Huvudvärk	7,9	-
	Minnesnedsättning*	5,6	-
	Yrsel	5,6	-
	Perifer neuropati ¹	4,8	-
	Intrakraniell blödning ²	2,4	0,8

Organsystem/ frekvens	Biverkningar	Alla grader %	Grader ≥ 3 %
Ögon			
Vanliga	Ökad tårbildning	6,3	-
Hjärt			
Mindre vanliga	Perikardiell utgjutning	0,8	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Vanliga	Näsblödning	5,6	-
	Pleuraavgjutning	2,4	-
Magtarmkanalen			
Mycket vanliga	Diarré	14,3	1,6
	Illamående	12,7	-
Vanliga	Kräkningar*	8,7	0,8
	Gastroesofageal refluxsjukdom*	4,8	-
	Ascites*	4,0	0,8
	Torrhet*	4,0	-
	Förstoppning	3,2	-
	Buksmärta*	3,2	-
	Gastrointestinal blödning ³	2,4	1,6
Lever och gallvägar			
Vanliga	Hyperbilirubinemi*	7,9	0,8
Hud och subkutan vävnad			
Mycket vanliga	Ändrad hårfärg	15,1	-
Vanliga	Utslag*	7,9	0,8
	Alopeci	7,1	-
Mindre vanliga	Fotosensitivitetsreaktion	0,8	-
Njurar och urinvägar			
Mindre vanliga	Akut njurskada*	0,8	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Vanliga	Artralgi	4,8	0,8
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Mycket vanliga	Ödem ⁴	69,8	4,8
	Utmattnings*	18,3	2,4
Vanliga	Smärta	3,2	-
Undersökningar			
Vanliga	Viktökning	6,3	-
	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet	4,8	1,6
	Förhöjda transaminaser*	4,8	-
	Elektrokardiogram med förlängt QT-intervall	1,6	0,8
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			
Vanliga	Kontusion	3,2	-

¹ Perifer neuropati (inklusive parestesi, perifer neuropati, hypoestesi)

²Intrakraniell blödning (inklusive intrakraniell blödning, subduralt hematom)

³Gastrointestinal blödning (gastrisk blödning, gastrointestinal blödning, melena)

⁴Ödem (inklusive periorbitalt ödem, perifert ödem, ansiktsödem, ögonlocksödem, vätskeretention, generaliserat ödem, ödem, perifer svullnad, svullnad i ansiktet, svullnad i ögonen, konjunktivalt ödem, larynxödem, lokaliserat ödem)

*Inbegriper sammanslagna termer som står för liknande medicinska begrepp.

-: inga biverkningar rapporterade

Beskrivning av utvalda biverkningar

Intrakraniell blödning

Inoperabel eller metastaserande GIST

Intrakraniell blödning 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 avapritinib 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 avapritinib, 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 .

Avancerad systemisk mastocytos

Intrakraniell blödning förekom hos totalt (oavsett orsakssamband) av 4 (3,2 %) av de 126 patienter med AdvSM som fick avapritinib i en startdos på 200 mg en gång dagligen oavsett trombocytantal innan behandlingen påbörjades. Hos 3 av dessa 4 patienter bedömdes händelsen vara relaterad till avapritinib (2,4%). Risken för intrakraniella blödningar är högre hos patienter med trombocytantal $<50 \times 10^9/L$. Intrakraniell blödning förekom hos totalt (oavsett orsakssamband) av 3 (2,5 %) av de 121 patienterna med AdvSM som fick en startdos på 200 mg en gång dagligen och hade ett trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/L$ innan behandlingen påbörjades (se avsnitt 4.4). Av 126 patienter som behandlades med den rekommenderade startdosen på 200 mg en gång dagligen hade 5 trombocytantal $<50 \times 10^9/L$ innan behandlingen påbörjades, varav en patient upplevde * en intrakraniell blödning.

Händelser av intrakraniell blödning (alla grader) inträffade i ett intervall från 12,0 veckor till 15,0 veckor efter påbörjad avapritinib, med en mediantid till debut av 12,1 veckor.

I kliniska studier med avapritinib var incidensen av intrakraniell blödning högre hos patienter som fick en startdos på ≥ 300 mg en gång dagligen, jämfört med patienter som fick den rekommenderade startdosen på 200 mg en gång dagligen. Av de 50 patienter som fick en startdos på ≥ 300 mg en gång dagligen upplevde 8 (16,0 %) en händelse (oavsett orsakssamband) av intrakraniell blödning oavsett trombocytantal innan behandlingen påbörjades. Hos 6 av de 8 patienterna bedömdes händelsen relaterad till avapritinib (12,0 %). Av dessa 50 patienter hade 7 trombocytantal $<50 \times 10^9/L$ innan behandlingen påbörjades, varav 4 patienter fick en intrakraniell blödning, som bedömdes vara relaterad till avapritinib i 3 av 4 fall. Fyra av 43 patienter med trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/L$ före påbörjad behandling upplevde en intrakraniell blödning, som bedömdes vara relaterad till avapritinib i 3 av 4 fall.

Dödliga händelser med intrakraniell blödning har förekommit hos mindre än 1 % av patienterna med AdvSM (alla doser).

Den högsta dosen för patienter med AdvSM får inte överstiga 200 mg en gång dagligen.

Kognitiva effekter

Ett brett spektrum av kognitiva effekter som är generellt reversibla (med intervention) kan förekomma hos patienter som får avapritinib. Kognitiva effekter hanterades med dosavbrott och/eller dosminskning och 2,7 % ledde till permanent utsättande av avapritinib-behandlingen.

Inoperabel eller metastaserande GIST

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 avapritinib 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 avapritinib 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.

Avancerad systemisk mastocytos

Kognitiva effekter inträffade hos 51 (26 %) av de 193 patienterna med AdvSM (alla doser) och hos 23 (18 %) av de 126 patienterna med AdvSM som fick avapritinib med en startdos på 200 mg (se avsnitt 4.4). Hos de patienter med AdvSM som behandlades med en startdos på 200 mg och som upplevde en händelse (oavsett grad) var mediantiden till debut 12 veckor (intervall: 0 1 veckor till 108 1 veckor).

De flesta kognitiva effekter var grad 1, där grad ≥ 2 förekom hos 7 % av 126 patienter som behandlades med en startdos på 200 mg. Bland patienter som upplevde en kognitiv effekt av grad ≥ 2 (som påverkar aktiviteter i det dagliga livet) var mediantiden till förbättring 6 veckor.

Bland de patienter med AdvSM som behandlades med en startdos på 200 mg förekom kognitiv störning hos 12 % av patienterna, minnesnedsättning förekom hos 6 % av patienterna och förvirringstillstånd förekom hos 2 % av patienterna. Inga av dessa händelser var av grad 4.

Allvarliga biverkningar i form av kognitiva effekter rapporterades hos 1 av 193 (< 1 %) AdvSM-patienter (alla doser), medan inga observerades i den AdvSM-grupp som fick en startdos med 200 mg en gång dagligen.

Totalt krävde 1,6 % av AdvSM-patienterna (alla doser) permanent utsättande av avapritinib på grund av en kognitiv biverkan, 8 % krävde ett dosavbrott och 9 % krävde en dosminskning.

Kognitive effekter förekom hos 20 % av patienterna i åldern ≥ 65 år som fick en startdos på 200 mg en gång dagligen.

Äldre

Inoperabel eller metastaserande GIST

I NAVIGATOR och VOYAGER (N=550) (se avsnitt 5.1) 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 %). Äldre patienter rapporterade fler biverkningar av grad 3 eller högre jämfört med yngre patienter (63 % jämfört med 50 %).

Avancerad systemisk mastocytos

I EXPLORER och PATHFINDER (N = 126) (se avsnitt 5.1) var 63 % av patienterna som behandlades med 200 mg av patienterna 65 år eller äldre och 21 % var 75 år och äldre. Jämfört med yngre patienter (< 65) rapporterade fler patienter ≥ 65 år biverkningar som ledde till dosminskningar (62 % jämfört med 73 %). En liknande andel patienter rapporterade biverkningar som ledde till dosutsättning (9 % jämfört med 6 %). Typerna av biverkningar som rapporterades var liknande oavsett ålder. Äldre

patienter rapporterade fler biverkningar av grad 3 eller högre (63,3 %) jämfört med yngre patienter (53,2 %).

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 avapritinib 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 avapritinib. I händelse av misstänkt överdos ska avapritinib 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-, KIT exon 11/17- och KIT exon 17-mutanter än mot KIT vildtypsenzym.

I cellanalyser hämmade avapritinib autofosforyleringen av KIT D816V och PDGFRA D842V med IC₅₀ på 4 nM respektive 30 nM. I cellanalyser hämmade avapritinib prolifereringen i KIT-mutanta cellinjer, inklusive en mastocytom-cellinje hos mus och en mastocytom-cellinje hos människa. Avapritinib visade även tillväxthämmande aktivitet i en xenograftmodell av musmastocytom med KIT exon 17-mutation.

Farmakodynamisk effekt

Möjlighet att förlänga QT-intervallet

Förmågan hos avapritinib att förlänga QT-intervallet bedömdes hos 27 patienter som fick avapritinib 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

Kliniska studier av inoperabel eller metastaserande GIST

Effekten och säkerheten av avapritinib 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 avapritinib 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 avapritinib 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 5. 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 5. 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

¹ORR 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).

Kliniska studier av avancerad systemisk mastocytos

Effekten och säkerheten av avapritinib utvärderades i en multicenter, enarmad, öppen fas 2-studie (BLU-285-2202; PATHFINDER). Lämpade patienter måste ha en ECOG-prestationsstatus på 0 till 3. Patienter med associerade hematologiska tumörer av hög och mycket hög riskgrad såsom AML eller MDS av hög riskgrad, samt Philadelphiakromosom-positiva maligniteter var uteslutna. Läkemedel för palliativ och stödjande vård var tillåtna. Den utvärderingsbara populationen med avseende på respons enligt modifierade IWG-MRT-ECNM-kriterier (International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis), som bedömdes av en central kommitté, omfattar patienter med en diagnos på AdvSM som fått minst 1 dos med avapritinib, genomgått minst 2 benmärgsbedömningar efter baslinjen och varit inkluderade i studien i minst 24 veckor eller genomgått ett besök vid studiens slut. Det primära resultatmättet för effekt var ORR enligt modifierade IWG-MRT-ECNM-kriterier som bedömdes av den centrala kommittén.

Av 107 patienter som var inkluderade i studien hade 67 patienter genomgått minst en tidigare systemisk behandling och behandlades med en startdos på 200 mg peroralt en gång dagligen.

Bedömningen av det primära resultatmättet för effekt baserades på totalt 47 AdvSM-patienter, utvärderingsbara enligt de modifierade IWG-MRT-ECNM-kriterierna för respons och inkluderade i studien, med minst en tidigare systemisk behandling och en startdos på 200 mg avapritinib en gång dagligen, varav 78,7 % av patienterna efter att ha fått midostaurin, 17,0 % tidigare fått cladribin, 14,9 % tidigare fått interferon alfa, 10,6 % tidigare fått hydroxikarbamid och 6,4 % tidigare fått azacitidin. Trettiosju (79 %) av de 47 patienter med AdvSM, med minst en tidigare systemisk behandling och en startdos på 200 mg avapritinib, fick en eller flera dosminskningar under behandlingens gång. Mediantid till dosminskning var 6 veckor. Studiepopulationens egenskaper var en medianålder på 69 år (intervall: 31 till 86 år), 70 % var män, 92 % var vita, ECOG-PS på 0-3 (66 % och 34 % hade en ECOG-PS på 0-1 respektive 2-3) och 89 % hade en identifierbar KIT D816V-mutation. Före insättning av avapritinib-behandlingen var medianen för mastcellsinfilttrat i benmärg 70 %, medianen för tryptasnivå i serum 325 ng/ml och medianen för KIT D816V-mutant allelfraktion (MAF) 26,2 %.

Effektresultat hos patienter med AdvSM i studien, med minst en tidigare systemisk behandling och en startdos på 200 mg avapritinib en gång dagligen, med en medianvaraktighet för uppföljning på 12 månader sammanfattas i tabell 6.

Tabell 6. Effektnytt hos AdvSM-patienter med minst en tidigare systemisk behandling i PATHFINDER-studien

Effektparameter	Totalt	ASM	SM-AHN	MCL
ORR¹ enligt modifierad IWG-MRT-ECNM, n (%) (95 % KI)	N = 47 28 (60) (44,3; 73,6)	N = 8 5 (63) (24,5; 91,5)	N = 29 19 (66) (45,7; 82,1)	N = 10 4 (40) (12,2; 73,8)
Svar per modifierad IWG-MRT-ECNM-kategori, n (%)				
CR	1 (2)	0	1 (3)	0
CRh	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
PR	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
CI	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
DOR² (månader), median (95 % KI)	N = 28 NR (NE, NE)	N = 5 NR (NE, NE)	N = 19 NR (NE, NE)	N = 4 NR (NE, NE)
DOR-frekvens vid 12 månader, %	100,0	100,0	100,0	100,0
DOR-frekvens vid 24 månader, %	85,6	NE	83,3	NE
Tid till respons (månader), median (min/max)	N = 28 1,9 (0,5; 12,2)	N = 5 2,3 (1,8; 5,5)	N = 19 1,9 (0,5; 5,5)	N = 4 3,6 (1,7; 12,2)
Tid till CR/CRh (månader), median (min/max)	N = 5 3,7 (1,8; 14,8)	N = 2 28 (1,8; 3,7)	N = 3 5,6 (1,8; 14,8)	N = 0 NE

Förkortningar: CI=klinisk förbättring (clinical improvement); CR = komplett respons (complete response); CRh=komplett remission med partiell återhämtning av perifera blodantal (complete remission with partial recovery of peripheral blood counts); DOR=varaktighet för respons; KI=konfidensintervall; NE=ej möjligt att uppskatta (not estimable); NR=ej uppnått (not reached); ORR=total responsfrekvens (overall response rate); PR=partiell remission (partial remission).

¹ ORR enligt modifierad IWG-MRT-ECNM definieras som patienter som uppnådde CR, CRh, PR eller CI (CR + CRh + PR+CI).

² Uppskattad utifrån Kaplan-Meier-analys.

Bland patienter som behandlades med avapritinib vid en startdos på 200 mg en gång dagligen efter minst en tidigare systemisk behandling hade 83,1 % av patienterna ≥ 50 % minskning av mastceller i benmärgen, varav 58,5 % patienter med komplett eliminering av mastcellsaggregat i benmärgen; 88,1 % av patienterna hade ≥ 50 % minskning av serumtryptas, varav 49,3 % med en minskning av serumtryptas på < 20 ng/ml; 68,7 % av patienterna hade en ≥ 50 % minskning av KIT D816V MAF i blodet och 60 % av patienterna hade ≥ 35 % minskad mjältvolym jämfört med baslinjen.

I den stödjande multicenter, enarmade, öppna fas 1-studien BLU-285-2101 (EXPLORER) var ORR enligt de modifierade IWG-MRT-ECNM-kriterierna 73 % (95 % konfidensintervall: 39,0; 94,0) för

11 AdvSM-patienter med minst en tidigare systemisk behandling och en startdos på 200 mg avapritinib en gång dagligen.

Äldre population

Inoperabel eller metastaserande GIST

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)).

Avancerad systemisk mastocytos

Av de 47 patienterna med AYVAKYT med en startdos på 200 mg och minst en tidigare systemisk behandling PATHFINDER-studien var 64 % 65 år eller äldre, medan 21 % var 75 år och äldre. Inga övergripande skillnader i effekt observerades mellan patienter ≥ 65 år och de < 65 år.

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).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för AYVAKYT för alla grupper av den pediatrika populationen för mastocytos (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”.

Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

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.

Inoperabel eller metastaserande GIST (300 mg en gång dagligen)

Efter en enda dos och upprepad dosering med avapritinib var systemisk exponering för avapritinib dosproportionell över dosintervallet 30 till 400 mg en gång dagligen hos patienter med inoperabel eller metastaserande GIST. 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 %). Den geometriska medelackumulationskvoten efter upprepad dosering var 3,1 till 4,6.

Avancerad systemisk mastocytos (200 mg en gång dagligen)

Steady state C_{max} och AUC för avapritinib ökade proportionellt över dosintervallet 30 mg till 400 mg en gång dagligen hos patienter med AdvSM. Geometriskt steady state medelvärde för (CV%) C_{max} och AUC_{0-24} för avapritinib med 200 mg en gång dagligen var 377 ng/ml (62 %) respektive 6 600 h•ng/ml (54 %). Den geometriska medelackumulationskvoten efter upprepad dosering (30-400 mg) var 2,6 till 5,8.

Absorption

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

inte fastställts. Den populationsskattade genomsnittliga orala biotillgängligheten för avapritinib hos patienter med AdvSM är 20 % lägre än den hos patienter med GIST.

Effekter av föda

Avapritinib C_{max} och AUC_{inf} ökade med 59 % respektive 29 % 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. Det populationsskattade medelvärdet för distributionsvolym för avapritinib vid steady state (V_{ss}/F) är 1 232 l vid en median mager kroppsvikt på 56,8 kg.

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 μ Ci) [14 C] 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 ($IC_{50} = 4$ nm), är enantiomererna BLU111207-enantiomererna ($IC_{50} = 41,8$ nm) och BLU111208 ($IC_{50} = 12,4$ 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 hos patienter med GIST och hos patienter med AdvSM var medelvärdet för halveringstiden för plasmaeliminering av avapritinib 32 till 57 timmar respektive 20 till 39 timmar.

Det populationsskattade medelvärdet för uppenbar clearance (CL/F) av avapritinib är 16 l/tim vid GIST. Det populationsskattade CL/F av avapritinib vid AdvSM är 21,1 l/tim vid behandlingens initiering, följt av en tidsberoende sänkning till 16 l/tim efter 15 dagar. Den interindividuella variabiliteten i CL/F är 42 % vid steady state.

Efter en enstaka oral dos på ca 310 mg (~100 μ Ci) [14 C] 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 och AdvSM som tar magsyrahämmande medel är effekten av magsyrahämmande medel på biotillgängligheten av avapritinib inte kliniskt relevant.

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetiska analyser indikerar att ålder (18-90 år), kroppsvikt (40-156 kg), kön och albuminkoncentration inte har någon effekt på exponeringen av avapritinib. Samtidig användning av protonpumpshämmare (PPI) på biotillgänglighet (F) och mager kroppsvikt på den skenbara centrala distributionsvolymen (V_c/F) identifierades som signifikanta kovariater med inverkan på exponeringen av avapritinib. Mager kroppsvikt (30 kg till 80 kg) visade måttlig inverkan på C_{max} vid steady state (+/- 5%), medan samtidig användning av PPI ledde till ~17% minskning av AUC och C_{max}. Dessa mindre effekter på exponeringen är inte kliniskt signifikanta med tanke på PK-variabiliteten (>40 % CV) och förväntas inte påverka effektivitet eller säkerhet. Ingen signifikant effekt av ras på farmakokinetiken för avapritinib hittades, även om det låga antalet svarta (N=26) och asiatiska (N=25) försökspersoner begränsar de slutsatser som kan dras baserat på ras.

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 72 forskningspersoner med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin inom ULN och ASAT > ULN eller totalt bilirubin > 1 till 1,5 gånger ULN och alla ASAT), 13 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1,5 till 3,0 gånger ULN och alla ASAT) och 402 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 136 forskningspersoner med lindrigt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 60-89 ml/min), 52 forskningspersoner med måttlig njursvikt (CL_{cr} 30-59 ml/min) och 298 forskningspersoner med normal njurfunktion (CL_{cr} ≥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 (CL_{cr} 15-29 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet (CL_{cr} < 15 ml/min) har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Upprepade toxikologiska dosstudier

Avapritinib i upprepade doser utvärderades i toxikologiska studier på upp till 6 månader hos råttor och 9 månader hos hundar. Hjärnblödningar och oligospermi hos hundar samt äggstocksblödningar hos råttor, var alla andra fynd var i allmänhet inte reversibla med en återhämtningsperiod på upp till två månader.

Upprepade dosstudier hos hundar antydde blödning och ödem i plexus choroideus i hjärnan vid $\geq 0,4$ 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.

Genotoxicitet/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 hos råttor i både mikrokärntest på benmärg och i test för kromosomskada på levern enligt kometmetoden och därmed, generellt icke-genotoxiskt. Karcinogenicitetsstudier med avapritinib har inte genomförts.

Toxicitet för reproduktion och utveckling

En kombinerad studie av fertilitet och tidig embryoutveckling genomfördes på han- och honråttor råttor vid peroral 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. Administrering av 30 mg/kg/dag till råttor ledde till en AUC som var ungefär 9 gånger högre än exponeringen för människa på 300 mg.

Avapritinib fördelades i sädesvätska upp till 0,5 gånger den koncentration som visades i human plasma vid 200 mg. Hos honråttor fanns en ökning av embryoförlust före implantation vid dosen på 20 mg/kg/dag (12,6 gånger den humana exponeringen vid 200 mg) och av tidig resorption vid doser ≥ 10 mg/kg (6,3 gånger den humana exponeringen vid 200 mg) med en total minskning av livsdugliga embryon vid doser ≥ 10 mg/kg. Dessutom observerades cystisk degeneration av corpora lutea och vaginal slembildning hos honråttor som fick avapritinib i upp till 6 månader vid doser som var högre eller lika med 3 mg/kg/dag (cirka 3 gånger den humana exponeringen baserat på AUC vid dosen på 200 mg).

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.

I toxikologiska studier med upprepade doser observerades minskning av spermieproduktion och testikelvikt hos hanråttor och oligospermi hos hundar som administrerades avapritinib vid exponering av 1 till 5 gånger respektive 1 gång den humana dosen på 200 mg.

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 (endast för 100 mg, 200 mg och 300 mg filmdragerade tabletter)

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

AYVAKYT 25 mg och 50 mg filmdragerade tabletter
3 år

AYVAKYT 100 mg, 200 mg och 300 mg filmdragerade tabletter
4 år

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 (polypropen) med folieinducerat tätningsfoder (massafodrat värmeinduktionsfolie) 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 25 mg filmdragerade tabletter
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg filmdragerade tabletter
EU/1/20/1473/005

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

Datum för den senaste förnyelsen: 15 juli 2022

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 tillverkningsats

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 som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
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 25 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

AYVAKYT 25 mg filmdragerade tabletter
avapritinib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg avapritinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
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/1/20/1473/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

AYVAKYT 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell 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 – 25 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDELETS NAMN

AYVAKYT 25 mg filmdragerade tabletter
avapritinib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg avapritinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET 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/1/20/1473/004

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 50 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

AYVAKYT 50 mg filmdragerade tabletter
avapritinib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg avapritinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
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/1/20/1473/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

AYVAKYT 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell 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 – 50 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AYVAKYT 50 mg filmdragerade tabletter
avapritinib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg avapritinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
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/1/20/1473/005

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 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDELTS 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 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/1/20/1473/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

AYVAKYT 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell 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. LÄKEMEDELTS 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 torkmedelsbehållaren som finns i burken.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET 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. 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 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/1/20/1473/002

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. LÄKEMEDELSFORM 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

Tvådimensionell 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. LÄKEMEDELSFORM 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 25 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

Vad AYVAKYT är

AYVAKYT är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen avapritinib.

Vad AYVAKYT används för

AYVAKYT används hos vuxna för att behandla aggressiv systemisk mastocytos (ASM), systemisk mastocytos med associerad hematologisk tumör (SM-AHN), eller mastocellsleukemi (MCL), efter minst en systemisk behandling. Detta är sjukdomar där kroppen producerar för många mastceller, en typ av vita blodkroppar. Symtomen orsakas av att för många mastceller tar sig in i olika organ i kroppen, t.ex. levern, benmärgen eller mjälten. Dessa mastceller frigör även ämnen som histamin, vilket orsakar olika allmänna symtom som du kan uppleva liksom skada på berörda organ.

ASM, SM-AHN och MCL brukar tillsammans kallas för avancerad systemisk mastocytos (AdvSM).

Hur AYVAKYT fungerar

AYVAKYT stoppar aktiviteten hos en grupp av proteiner i kroppen som heter kinaser. Mastceller hos patienter med AdvSM har vanligen förändringar (mutationer) i de gener som är involverade i att göra specifika kinaser som förknippas med tillväxten och spridningen av dessa celler.

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.
- **om du har lågt trombocytantal.**

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. Om du har AdvSM kommer din läkare att utvärdera ditt trombocytantal innan du påbörjar behandlingen och övervaka det efter behov under din behandling med avapritinib.
- Behandling med detta läkemedel kan leda till en **högre risk för blödning**. Avapritinib kan orsaka blödningar i matsmältningssystemet såsom mage, ändtarm eller tarm. Tala om för din läkare om du har eller har några blödningsproblem och om du tar warfarin, fenprokumon eller annat läkemedel som tunnar ut blodet för att förhindra blodproppar. Innan du börjar ta avapritinib kan din läkare besluta att ta blodprover. Sök medicinsk hjälp omedelbart om du får följande symtom: blod i avföringen eller svart avföring, magsmärter, hosta/kräks upp blod.
- Du kan också utveckla **minnesförlust, minnesförändringar eller förvirring (tecken på en kognitiv påverkan)**. Avapritinib 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).
- Avapritinib kan orsaka **avvikelser i din hjärtrytm**. Din läkare kan utföra tester för att bedöma dessa problem under din behandling med avapritinib. 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 utsätts (exponeras) för sol och att använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF).

Medan du tar avapritinib 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, sakvinavir – 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 avapritinib:

- 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.

Fertila kvinnor och män med kvinnliga fertila partner ska använda effektiva preventivmedel under behandling och i minst en månad efter avslutad behandling. Tala med din läkare om effektiva preventivmedel 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 symptom 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 (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. 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.

Vilken styrka av AYVAKYT du ska ta

Rekommenderad dos av AYVAKYT beror på din sjukdom – se nedan.

AYVAKYT finns som tabletter i olika styrkor. Dessa styrkor är 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg och 300 mg. Din läkare kommer att tala om för dig vilken styrka och hur många tabletter du ska ta.

Behandling av AdvSM

Rekommenderad dos är 200 mg via munnen en gång dagligen.

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):

- smakförändringar
- minnesförlust, minnesförändringar eller förvirring (kognitiv påverkan)
- diarré
- illamående, kväljningar/hulkningar och kräkningar
- förändring av hårfärg
- svullnad (t.ex. fötter, fotleder, ansikte, ögon, leder)
- trötthet
- blodprover som visar på lågt antal blodplättar, vilket ofta är förknippat med att ha lätt att få blåmärken och blödningar
- blodprover som visar minskning av antalet röda blodkroppar (anemi) och vita blodkroppar

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

- huvudvärk
- yrsel
- känselnedsättning, domningar, stickningar eller ökad känslighet för smärta i armar och ben
- blödning i hjärnan
- ökad tårproduktion
- näsblödning
- andfäddhet
- halsbränna
- ökad vätska i buken
- torrhet som påverkar ögon, läppar, mun och hud
- förstoppning, väderspänningar (gaser)
- buksmärta (ont i magen)
- blödning i magtarmkanalen
- utslag
- håravfall
- smärta
- viktuppgång
- förändringar i den elektriska aktiviteten i hjärtat
- blåmärken
- blodprover som visar ökad belastning på levern och höga halter av bilirubin, ett ämne som produceras i levern

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

- vätska runt hjärtat
- röd eller kliande hud
- blodprov som visar nedsatt njurfunktion

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 AYWAKYT 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 25 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).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

AYVAKYT 25 mg filmdragerade tabletter är runda, vita tabletter med en diameter på 5 mm, präglade med texten "BLU" på ena sidan och "25" 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/Tlf/Tηλ/Sími/Puh: +31 85 064 4001

e-post: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "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:

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

Bipacksedel: Information till patienten

AYVAKYT 50 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

Vad AYVAKYT är

AYVAKYT är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen avapritinib.

Vad AYVAKYT används för

AYVAKYT används hos vuxna för att behandla aggressiv systemisk mastocytos (ASM), systemisk mastocytos med associerad hematologisk tumör (SM-AHN), eller mastocellsleukemi (MCL), efter minst en systemisk behandling. Detta är sjukdomar där kroppen producerar för många mastceller, en typ av vita blodkroppar. Symtomen orsakas av att för många mastceller tar sig in i olika organ i kroppen, t.ex. levern, benmärgen eller mjälten. Dessa mastceller frigör även ämnen som histamin, vilket orsakar olika allmänna symtom som du kan uppleva liksom skada på berörda organ. ASM, SM-AHN och MCL brukar tillsammans kallas för avancerad systemisk mastocytos (AdvSM).

Hur AYVAKYT fungerar

AYVAKYT stoppar aktiviteten hos en grupp av proteiner i kroppen som heter kinaser. Mastceller hos patienter med AdvSM har vanligen förändringar (mutationer) i de gener som är involverade i att göra specifika kinaser som förknippas med tillväxten och spridningen av dessa celler.

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.
- **om du har lågt trombocytantal.**

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. Om du har AdvSM kommer din läkare att utvärdera ditt trombocytantal innan du påbörjar behandlingen och övervaka det efter behov under din behandling med avapritinib.
- Behandling med detta läkemedel kan leda till en **högre risk för blödning**. Avapritinib kan orsaka blödningar i matsmältningssystemet såsom mage, ändtarm eller tarm. Tala om för din läkare om du har eller har några blödningsproblem och om du tar warfarin, fenprokumon eller annat läkemedel som tunnar ut blodet för att förhindra blodproppar. Innan du börjar ta avapritinib kan din läkare besluta att ta blodprover. Sök medicinsk hjälp omedelbart om du får 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)**. Avapritinib 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).
- Avapritinib kan orsaka **avvikelser i din hjärtrytm**. Din läkare kan utföra tester för att bedöma dessa problem under din behandling med avapritinib. 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 utsätts (exponeras) för sol och att använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF).

Medan du tar avapritinib 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 avapritinib och kan öka dess biverkningar:

- Boceprevir – används för att behandla hepatit C
- Kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir – 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 avapritinib:

- 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.

Fertila kvinnor och män med kvinnliga fertila partner ska använda effektiva preventivmedel under behandling och i minst en månad efter avslutad behandling. Tala med din läkare om effektiva preventivmedel 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 (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. 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.

Vilken styrka av AYVAKYT du ska ta

Rekommenderad dos av AYVAKYT beror på din sjukdom – se nedan.

AYVAKYT finns som tabletter i olika styrkor. Dessa styrkor är 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg och 300 mg. Din läkare kommer att tala om för dig vilken styrka och hur många tabletter du ska ta.

Behandling av AdvSM

Rekommenderad dos är 200 mg via munnen en gång dagligen.

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):

- smakförändringar
- minnesförlust, minnesförändringar eller förvirring (kognitiv påverkan)
- diarré
- illamående, kväljningar/hulkningar och kräkningar
- förändring av hårfärg
- svullnad (t.ex. fötter, fotleder, ansikte, ögon, leder)
- trötthet
- blodprover som visar på lågt antal blodplättar, vilket ofta är förknippat med att ha lätt att få blåmärken och blödningar
- blodprover som visar minskning av antalet röda blodkroppar (anemi) och vita blodkroppar

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

- huvudvärk
- yrsel
- känselnedsättning, domningar, stickningar eller ökad känslighet för smärta i armar och ben
- blödning i hjärnan
- ökad tårproduktion
- näsblödning
- andfäddhet
- halsbränna
- ökad vätska i buken
- torrhet som påverkar ögon, läppar, mun och hud
- förstoppning, väderspänningar (gaser)
- buksmärta (ont i magen)
- blödning i magtarmkanalen
- utslag
- håravfall
- smärta
- viktuppgång
- förändringar i den elektriska aktiviteten i hjärtat
- blåmärken
- blodprover som visar ökad belastning på levern och höga halter av bilirubin, ett ämne som produceras i levern

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

- vätska runt hjärtat
- röd eller kliande hud
- blodprov som visar nedsatt njurfunktion

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 AYYAKYT 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 50 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).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

AYVAKYT 50 mg filmdragerade tabletter är runda, vita tabletter med en diameter på 6 mm diameter, präglade med texten ”BLU” på ena sidan och ”50” 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/Tlf/Tηλ/Sími/Puh: +31 85 064 4001

e-post: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”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:

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

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

Vad AYVAKYT är

AYVAKYT är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen avapritinib.

Vad AYVAKYT används för

AYVAKYT används hos vuxna för att behandla

- 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) och som har en specifik mutation (D842V) i genen för trombocyt-härledd tillväxtfaktorreceptor alfa (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) proteinkinasa.
- aggressiv systemisk mastocytos (ASM), systemisk mastocytos med associerad hematologisk tumör (SM-AHN), eller mastocytos (MCL), efter minst en systemisk behandling. Detta är sjukdomar där kroppen producerar för många mastceller, en typ av vita blodkroppar. Symtomen orsakas av att för många mastceller tar sig in i olika organ i kroppen, t.ex. levern, benmärgen eller mjälten. Dessa mastceller frigör även ämnen som histamin, vilket orsakar olika allmänna symtom som du kan uppleva liksom skada på berörda organ. ASM, SM-AHN och MCL brukar tillsammans kallas för avancerad systemisk mastocytos (AdvSM).

Hur AYVAKYT fungerar

AYVAKYT stoppar aktiviteten hos en grupp av proteiner i kroppen som heter kinaser. Mastceller hos patienter med AdvSM eller 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 dessa celler.

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.
- **om du har lågt trombocytantal.**

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. Om du har AdvSM kommer din läkare att utvärdera ditt trombocytantal innan du påbörjar behandlingen och övervaka det efter behov under din behandling med avapritinib.
- Behandling med detta läkemedel kan leda till en **högre risk för blödning**. Avapritinib kan orsaka blödning i matsmältningssystemet som till exempel i magsäck, ändtarm eller tarmar. Hos patienter med GIST kan avapritinib även orsaka blödning i levern 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 avapritinib 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)**. Avapritinib 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).
Avapritinib kan orsaka **avvikelser i din hjärtrytm**. Din läkare kan utföra tester för att bedöma dessa problem under din behandling med avapritinib. 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 utsätts (exponeras) för sol och att använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF).

Medan du tar avapritinib 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 AYWAKYT

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. AYWAKYT 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 AYWAKYT om du tar något av följande läkemedel:

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

- Boceprevir – används för att behandla hepatit C
- Kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir – 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 avapritinib:

- 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.

AYWAKYT med mat och dryck

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

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 AYWAKYT under graviditet med dig.

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

Fertila kvinnor och män med kvinnliga fertila partner ska använda effektiva preventivmedel under behandling och i minst en månad efter avslutad behandling. Tala med din läkare om effektiva preventivmedel 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 (23 mg) 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.

Vilken styrka av AYVAKYT du ska ta

Rekommenderad dos av AYVAKYT beror på din sjukdom – se nedan.

AYVAKYT finns som tabletter i olika styrkor. Dessa styrkor är 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg och 300 mg. Din läkare kommer att tala om för dig vilken styrka och hur många tabletter du ska ta.

Behandling av GIST

Rekommenderad dos är 300 mg via munnen en gång om dagen.

Behandling av AdvSM

Rekommenderad dos är 200 mg via munnen en gång dagligen.

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 hos patienter med GIST 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
- känslenedsättning, domningar, stickningar eller ökad känslighet för smärta i armar och ben
- svaghetskänsla eller ovanlig sömning
- 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

Andra biverkningar hos patienter med AdvSM kan omfatta

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

- smakförändringar
- minnesförlust, minnesförändringar eller förvirring (kognitiv påverkan)
- diarré
- illamående, kväljningar/hulkningar och kräkningar
- förändring av hårfärg
- svullnad (t.ex. fötter, fotleder, ansikte, ögon, leder)
- trötthet
- blodprover som visar på lågt antal blodplättar, vilket ofta är förknippat med att ha lätt att få blåmärken och blödningar
- blodprover som visar minskning av antalet röda blodkroppar (anemi) och vita blodkroppar

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

- huvudvärk
- yrsel
- känslighetsnedsättning, domningar, stickningar eller ökad känslighet för smärta i armar och ben
- blödning i hjärnan
- ökad tårproduktion
- näsblödning
- andfäddhet
- halsbränna
- ökad vätska i buken
- torrhet som påverkar ögon, läppar, mun och hud
- förstoppning, väderspänningar (gaser)
- buksmärta (ont i magen)
- blödning i magtarmkanalen
- utslag
- håravfall
- smärta
- viktuppgång
- förändringar i den elektriska aktiviteten i hjärtat
- blåmärken
- blodprover som visar ökad belastning på levern och höga halter av bilirubin, ett ämne som produceras i levern

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

- vätska runt hjärtat
- röd eller kliande hud
- blodprov som visar nedsatt njurfunktion

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, Brilljantblått 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/Τηλ/Τηλ/Σίμι/Ρυη: +31 85 064 4001
e-post: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”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: <https://www.ema.europa.eu/en>.

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

Vad AYVAKYT är

AYVAKYT är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen avapritinib.

Vad AYVAKYT används för

AYVAKYT används hos vuxna för att behandla

- 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).
- aggressiv systemisk mastocytos (ASM), systemisk mastocytos med associerad hematologisk tumör (SM-AHN), eller mastocellsleukemi (MCL), efter minst en systemisk behandling. Detta är sjukdomar där kroppen producerar för många mastceller, en typ av vita blodkroppar. Symtomen orsakas av att för många mastceller tar sig in i olika organ i kroppen, t.ex. levern, benmärgen eller mjälten. Dessa mastceller frigör även ämnen som histamin, vilket orsakar olika allmänna symtom som du kan uppleva liksom skada på berörda organ. ASM, SM-AHN och MCL brukar tillsammans kallas för avancerad systemisk mastocytos (AdvSM).

Hur AYVAKYT fungerar

AYVAKYT stoppar aktiviteten hos en grupp av proteiner i kroppen som heter kinaser. Mastceller hos patienter med AdvSM eller 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 dessa celler.

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.
- **om du har lågt trombocytantal.**

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. Om du har AdvSM kommer din läkare att utvärdera ditt trombocytantal innan du påbörjar behandlingen och övervaka det efter behov under din behandling med avapritinib.
- Behandling med detta läkemedel kan leda till en **högre risk för blödning**. Avapritinib kan orsaka blödning i matsmältningssystemet som till exempel i magsäck, ändtarm eller tarmar. Hos patienter med GIST kan avapritinib även orsaka blödning i levern 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 avapritinib 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)**. Avapritinib 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).
- Avapritinib kan orsaka **avvikelser i din hjärtrytm**. Din läkare kan utföra tester för att bedöma dessa problem under din behandling med avapritinib. 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 utsätts (exponeras) för sol och att använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF).

Medan du tar avapritinib 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 avapritinib och kan öka dess biverkningar:

- Boceprevir – används för att behandla hepatit C
- Kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir – används vid hiv-infektioner/AIDS
- klaritromycin, erytromycin, telitromycin – används för att behandla bakterieinfektioner
- itraconazol, 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 avapritinib:

- 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, sederung 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.

Fertila kvinnor och män med kvinnliga fertila partner ska använda effektiva preventivmedel under behandling och i minst en månad efter avslutad behandling. Tala med din läkare om effektiva preventivmedel 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 (23 mg) 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.

Vilken styrka av AYVAKYT du ska ta

Rekommenderad dos av AYVAKYT beror på din sjukdom – se nedan.

AYVAKYT finns som tabletter i olika styrkor. Dessa styrkor är 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg och 300 mg. Din läkare kommer att tala om för dig vilken styrka och hur många tabletter du ska ta.

Behandling av GIST

Rekommenderad dos är 300 mg via munnen en gång om dagen.

Behandling av AdvSM

Rekommenderad dos är 200 mg via munnen en gång dagligen.

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 hos patienter med GIST 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

Andra biverkningar hos patienter med AdvSM kan omfatta

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

- smakförändringar
- minnesförlust, minnesförändringar eller förvirring (kognitiv påverkan)
- diarré
- illamående, kväljningar/hulkningar och kräkningar
- förändring av hårfärg
- svullnad (t.ex. fötter, fotleder, ansikte, ögon, leder)
- trötthet
- blodprover som visar på lågt antal blodplättar, vilket ofta är förknippat med att ha lätt att få blåmärken och blödningar
- blodprover som visar minskning av antalet röda blodkroppar (anemi) och vita blodkroppar

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

- huvudvärk
- yrsel
- känselnedsättning, domningar, stickningar eller ökad känslighet för smärta i armar och ben
- blödning i hjärnan
- ökad tårproduktion
- näsblödning
- andfåddhet
- halsbränna
- ökad vätska i buken
- torrhet som påverkar ögon, läppar, mun och hud
- förstoppning, väderspänningar (gaser)
- buksmärta (ont i magen)
- blödning i magtarmkanalen
- utslag
- håravfall
- smärta
- viktuppgång
- förändringar i den elektriska aktiviteten i hjärtat
- blåmärken
- blodprover som visar ökad belastning på levern och höga halter av bilirubin, ett ämne som produceras i levern

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

- vätska runt hjärtat
- röd eller kliande hud
- blodprov som visar nedsatt njurfunktion

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 AYWAKYT 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/Teĭl/Tlf/Tηλ/Sími/Puh: +31 85 064 4001

e-post: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”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: <https://www.ema.europa.eu/en>.

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

Vad AYVAKYT är

AYVAKYT är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen avapritinib.

Vad AYVAKYT används för

AYVAKYT används hos vuxna 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) och har en specifik mutation (D842V) i genen för trombocyt-härledd tillväxtfaktorreceptor alfa (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) proteinkinas.

Hur AYVAKYT fungerar

AYVAKYT stoppar aktiviteten hos en grupp av proteiner i kroppen som heter kinaser. De celler som canceren består av har oftast förändringar (mutationer) i de gener som är involverade i att göra specifika kinaser som förknippas med tillväxten och spridningen av dessa celler.

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 AYWAKYT:

- **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 risk för blödning**. Avapritinib kan orsaka blödning i matsmältningssystemet som till exempel i magsäck, ändtarm eller tarmar. Hos patienter med GIST kan avapritinib även orsaka blödning i levern samt blödning från tumören. Tala om för din läkare om du haft eller har några blödningsproblem och om du tar warfarin, fenpropukon eller något annat blodförtunnande läkemedel för att förebygga blodproppar. Innan du börjar ta avapritinib 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)**. Avapritinib 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).
- Avapritinib kan orsaka **avvikelse i din hjärtrytm**. Din läkare kan utföra tester för att bedöma dessa problem under din behandling med AYWAKYT. 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 utsätts (exponeras) för sol och att använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF).

Medan du tar avapritinib 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

AYWAKYT 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 AYWAKYT

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. AYWAKYT 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 AYWAKYT om du tar något av följande läkemedel:

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

- Boceprevir – används för att behandla hepatit C
- Kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir – används vid hiv-infektioner/AIDS
- klaritromycin, erytromycin, telitromycin – används för att behandla bakterieinfektioner
- itraconazol, 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 avapritinib:

- 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.

Fertila kvinnor och män med kvinnliga fertila partner ska använda effektiva preventivmedel under behandling och i minst en månad efter avslutad behandling. Tala med din läkare om effektiva preventivmedel 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 (23 mg) 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.

Vilken styrka av AYVAKYT du ska ta

Rekommenderad dos av AYVAKYT beror på din sjukdom – se nedan.

AYVAKYT finns som tabletter i olika styrkor. Dessa styrkor är 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg och 300 mg. Din läkare kommer att tala om för dig vilken styrka och hur många tabletter du ska ta.

Behandling av GIST

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
- känslnedsättning, 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, Brilljantblått 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/Tlf/Tηλ/Sími/Puh: +31 85 064 4001

e-post: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”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:<https://www.ema.europa.eu/en>.