

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AYVAKYT 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
AYVAKYT 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
AYVAKYT 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
AYVAKYT 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
AYVAKYT 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

AYVAKYT 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg avapritiniibi.

AYVAKYT 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg avapritiniibi.

AYVAKYT 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg avapritiniibi.

AYVAKYT 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg avapritiniibi.

AYVAKYT 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg avapritiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

AYVAKYT 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümar, valge õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga 5 mm, mille ühel küljel on pime trükkis „BLU” ja teisel „25”.

AYVAKYT 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümar, valge õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga 6 mm, mille ühel küljel on pime trükkis „BLU” ja teisel „50”.

AYVAKYT 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümar, valge õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga 9 mm, mille ühele küljele on trükitud sinise tindiga „BLU” ja teisele „100”.

AYVAKYT 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalne, valge õhukese polümeerikattega tablett pikkusega 16 mm ja laiusel 8 mm, mille ühele küljele on trükitud sinise tindiga „BLU” ja teisele „200”.

AYVAKYT 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalne, valge õhukese polümeerikattega tablett pikkusega 18 mm ja laiusel 9 mm, mille ühele küljele on trükitud sinise tindiga „BLU” ja teisele „300”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mitteresetseeritav või metastaatiline gastrointestinaalne stromaalne tuumor

AYVAKYT monoteerapiana on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on mitteresetseeritav või metastaatiline gastrointestinaalne stromaalne tuumori trombotsüütidest pärit kasvufaktori retseptor alfa D842V mutatsiooniga.

Kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos

AYVAKYT monoteerapiana on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on agressiivne süsteemne mastotsütoos, süsteemne mastotsütoos koos kaasneva hematoloogilise kasvajaga või nuumrakleukeemia, pärast vähemalt ühte süsteemset ravi.

Indolentne süsteemne mastotsütoos

AYVAKYT on näidustatud mõõdukate kuni raskete sümptomitega indolentse süsteemse mastotsütoosi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel sümptomaatilise raviga ei ole saavutatud piisavat kontrolli (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama tervishoiuspetsialist, kellel on kogemused avapritiniibi näidustustena loetletud haiguste diagnoosimises ja ravis (vt lõik 4.1).

Annustamine

Mitteresetseeritav või metastaatiline gastrointestinaalne stromaalne tuumor

Gastrointestinaalse stromaalse tuumori (GIST) korral on avapritiniibi soovitatav algannus 300 mg suu kaudu üks kord ööpäevas tühja kõhuga (vt „Manustamisviis”).

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Patsientide valimine trombotsüütidest pärit kasvufaktori retseptor alfa (*platelet-derived growth factor receptor alpha*, PDGFRA) D842V mutatsiooni kandva mitteresetseeritava või metastaatilise GIST-i raviks peab põhinema valideeritud testimismeetodil.

Avapritiniibi samaaegset kasutamist tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleks vältida. Kui samaaegset kasutamist mõõduka CYP3A inhibiitoriga ei saa vältida, peab avapritiniibi algannust vähendama 300 mg-lt 100 mg-ni suu kaudu üks kord ööpäevas (vt lõik 4.5).

Kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos

Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosi korral on avapritiniibi soovitatav algannus 200 mg suu kaudu üks kord ööpäevas tühja kõhuga (vt „Manustamisviis“). Üks kord ööpäevas manustatav 200 mg annus on ka maksimaalne soovitatav annus, mida kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendid ei tohi ületada. Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Ravi avapritiniibiga ei ole soovitatav patsientidele, kellel on trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$ (vt tabel 2 ja lõik 4.4).

Avapritiniibi samaaegset kasutamist tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleks vältida. Kui samaaegset kasutamist mõõduka CYP3A inhibiitoriga ei saa vältida, peab avapritiniibi algannust vähendama 200 mg-lt 50 mg-ni suu kaudu üks kord ööpäevas (vt lõik 4.5).

Indolentne süsteemne mastotsütoos

Indolentse süsteemse mastotsütoosi korral on avapritiniibi soovitatav annus 25 mg suu kaudu üks kord ööpäevas tühja kõhuga (vt „Manustamisviis“). Üks kord ööpäevas manustatav 25 mg annus on ka maksimaalne soovitatav annus, mida indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsiendid ei tohi ületada. Indolentse süsteemse mastotsütoosi ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Avapritiniibi samaaegset kasutamist tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Annuse muutmine kõrvaltoimete korral

Sõltumata näidustusest võib kõrvaltoimete raskuse ja kliinilise avaldumise alusel kaaluda ravi katkestamist annuse vähendamisega või ilma.

Annust tuleb muuta ohutuse ja talutavuse alusel, nagu soovitatud.

Gastrointestinaalse stromaalse tuumoriga (GIST), kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga või indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidele soovitatavad annuse vähendamised ja muutmised kõrvaltoimete korral on esitatud tabelites 1 ja 2.

Tabel 1. AYVAKYT'i annuse vähendamise soovitused kõrvaltoimete korral

Annuse vähendamine	GIST (algannus 300 mg)	Kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos (algannus 200 mg)	Indolentne süsteemne mastotsütoos (algannus 25 mg)*
Esimene	200 mg üks kord ööpäevas	100 mg üks kord ööpäevas	25 mg üks kord üle päeva
Teine	100 mg üks kord ööpäevas	50 mg üks kord ööpäevas	-
Kolmas	-	25 mg üks kord ööpäevas	-

* Indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidel, kes vajavad väiksemat annust kui 25 mg üle päeva, tuleb ravi lõpetada.

Tabel 2. AYVAKYT'i annuse muutmise soovitused kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskusaste*	Annuse muutmine
GIST-iga, kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga või indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsiendid		
Koljusisene hemorraagia (vt lõik 4.4)	Kõik astmed	Lõpetada AYVAKYT'i manustamine püsivalt.

Kognitiivsed häired** (vt lõik 4.4)	1. aste	Jätkata sama annusega, vähendada annust või katkestada, kuni saavutatakse algväärtus või paranemine. Jätkata sama või vähendatud annusega.
	2. või 3. aste	Katkestada ravi, kuni on saavutatud algtase, 1. aste või paranemine. Jätkata sama või väiksema annusega.
	4. aste	Lõpetada AYVAKYT'i manustamine püsivalt.
Muud kõrvaltoimed (vt ka lõigud 4.4 ja 4.8)	3. või 4. aste	Katkestada ravi, kuni on saavutatud 2. aste või vähem. Jätkata vastavalt vajadusele sama või väiksema annusega.
Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendid		
Trombotsütopeenia (vt lõik 4.4)	Vähem kui $50 \times 10^9/l$	Katkestada manustamine, kuni trombotsüütide arv on $\geq 50 \times 10^9/l$, seejärel jätkata väiksema annusega (vt tabel 1). Kui trombotsüütide arv ei taastu arvuni üle $50 \times 10^9/l$, kaaluda trombotsüütide asendamist.

* Kõrvaltoimete raskusaste on liigitatud vastavalt USA Riikliku Vähiinstituudi (National Cancer Institute, NCI) kõrvaltoimete terminoloogia ühtsetele kriteeriumidele (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) kooskõlas selle versioonidega 4.03 ja 5.0

** 2. astme või kõrgema astme kõrvaltoimete mõju igapäevategevustele

Vahelejäänud annused

Kui avapritiniibi annus jääb vahele, peab patsient unustatud annuse võtma, välja arvatud, kui järgmine kavandatud annus on 8 tunni jooksul (vt „Manustamisviis“). Kui annust ei ole võetud vähemalt 8 tundi enne järgmist annust, tuleb see annus ära jätta ja patsient peab jätkama ravi järgmise kavandatud annusega.

Kui patsient pärast avapritiniibi annuse võtmist oksendab, ei tohi ta lisaannust võtta, vaid peab jätkama järgmise kavandatud annusega.

Patsientide erigrupid

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 5.2). Kliinilised andmed indolentse süsteemse mastotsütoosiga 75-aastaste ja vanemate patsientide kohta on piiratud (vt lõik 5.1).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin normi ülempiiri raames [*upper limit of normal*, ULN] ja aspartaataminotransferaasi (ASAT) > ULN või üldbilirubiini väärtus rohkem kui 1...1,5 korda üle ULNi ja ükskõik milline ASAT) patsientide ja mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul ei soovitata annust kohandada (üldbilirubiin > 1,5...3,0 korda üle ULNi ja ükskõik milline ASAT). Raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel on soovitatav kasutada muudetud algannust. Avapritiniibi algannus tuleb vähendada gastrointestinaalse stromaalse tuumoriga

patsientidel 300 mg-lt 200 mg-le suu kaudu üks kord ööpäevas, kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel 200 mg-lt 100 mg-le suu kaudu üks kord ööpäevas ja indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidel 25 mg-lt suu kaudu ööpäevas 25 mg-ni suu kaudu üle päeva (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei soovitata annust kohandada (kreatiniini kliirens [CLcr] 30...89 ml/min vastavalt Cockcroft-Gault'i võrrandile). Avapritiniibi ei ole uuritud raske neerukahjustusega (CLcr 15...29 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega (CLcr < 15 ml/min) patsientidel, seetõttu ei saa selle kasutamist soovitada raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele (vt lõik 5.2).

Lapsed

AYVAKYT'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

AYVAKYT on suukaudseks kasutamiseks.

Tabletid peab võtma tühja kõhuga vähemalt tund enne sööki või vähemalt 2 tundi pärast sööki (vt lõik 5.2).

Patsiendid peavad neelama tabletid tervelt alla koos klaasitäie veega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hemorraagia

Avapritiniibi on seostatud hemorraagiliste kõrvaltoimete, sealhulgas tõsiste ja raskete kõrvaltoimete, nagu seedetrakti hemorraagia ja intrakraniaalne hemorraagia, esinemissageduse suurenemisega patsientidel, kellel on mitteresetseeritav või metastaatiline GIST ja kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos. Mitteresetseeritava või metastaatilise GIST-iga patsientidel olid ravi ajal avapritiniibiga kõige sagedamini esinenud hemorraagilised kõrvaltoimed seedetrakti verejooksud, samas tekkis GIST-iga patsientidel ka maksa ja tuumori hemorraagiaid (vt lõik 4.8).

GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel peab rutiinne jälgimine hemorraagiliste kõrvaltoimete suhtes hõlmama arstlikku läbivaatust. GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel peab jälgima vererakkude (sh trombotsüütide) arvu ja hüübimisparameetreid, eelkõige verejooksude eelsoodumusega haiguste korral ja antikoagulantidega (nt varfariin ja fenprokumoon) ravitaval või muid veritsusohu suurendavaid samaaegseid ravimeid saavatel patsientidel.

Koljusisesed verejooksud

Avapritiniibi saanud GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel on kõrvaltoimena tekkinud intrakraniaalseid hemorraagiaid.

Enne avapritiniibi mis tahes annusega ravimise alustamist tuleb hoolikalt kaaluda koljusise hemorraagia riski patsientidel, kellel on potentsiaalselt suurenenud risk, sealhulgas need, kellel on anamneesis vaskulaarne aneurüsm või koljusisene hemorraagia või tserebrovaskulaarne äge haigus eelmise aasta jooksul, samaaegne antikoagulantide kasutamine või trombotsütopeenia.

Patsiendid, kellel esinevad kliiniliselt olulised neuroloogilised nähud ja sümptomid (nt tugev peavalu, nägemisprobleemid, unisus ja/või fokaalne nõrkus) avapritiniibiga ravimise ajal, peavad avapritiniibi võtmise katkestama ja sellest kohe oma tervishoiutöötajale teatama. Arsti äranägemisel võib aju uurida magnetresonantstomograafia (MRT) või kompuutertomograafia (KT) abil vastavalt raskusastmele ja kliinilisele kirjeldusele.

Mis tahes näidustusel avapritiniibiga ravimise ajal täheldatud koljusisese hemorraagia korral, olenemata selle raskusastmest, peab avapritiniibi manustamise püsivalt lõpetama (vt lõik 4.2).

Mitteresetseeritav või metastaatiline GIST

Avapritiniibi saavatel mitteresetseeritava või metastaatilise GIST-iga patsientidel on teatatud koljusisese hemorraagia avalduvatest tõsistest kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8). Täpne mehhanism ei ole teada.

Avapritiniibi kasutamise kohta aju metastaasidega patsientidel kliiniliste uuringute kogemused puuduvad.

Kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos

Avapritiniibi saavatel kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel on teatatud koljusisese hemorraagia avalduvatest tõsistest kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8). Täpne mehhanism ei ole teada. Intrakraniaalse hemorraagia esinemissagedus oli suurem patsientidel, kellel oli trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$, ja patsientidel, kellel oli algannus ≥ 300 mg.

Võttes arvesse ülaltoodut, tuleb enne ravi alustamist määrata trombotsüütide arv. Avapritiniibi ei soovitata patsientidele, kellel on trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$. Olenemata ravieelsest trombotsüütide arvust, peab pärast ravi alustamist esimesel 8 nädalal trombotsüütide arvu kontrollima iga 2 nädala tagant. Pärast 8-nädalast ravi tuleb trombotsüütide arvu kontrollida iga 2 nädala tagant (või kliinilisel näidustusel sagedamini), kui väärtused on väiksemad kui $75 \times 10^9/l$; kui väärtused on vahemikus 75 kuni $100 \times 10^9/l$, siis iga 4 nädala tagant, ning kui väärtused on suuremad kui $100 \times 10^9/l$, siis kliinilisel näidustusel.

Kui trombotsüütide arv on $< 50 \times 10^9/l$, tuleb ravi avapritiniibiga ajutiselt katkestada. Vajalik võib olla trombotsüütide asendamine ja järgima peab tabelis 2 esitatud annuse muutmise soovitusi (vt lõik 4.2). Kliinilistes uuringutes oli trombotsütopeenia üldiselt pärast avapritiniibi annuse vähendamist või manustamise katkestamist pöörduv. Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidele soovitatav maksimaalne annus ei tohi ületada 200 mg üks kord ööpäevas.

Kognitiivsed häired

Avapritiniibi saavatel patsientidel võivad tekkida kognitiivsed toimed, nagu mäluhäired, kognitiivne häire, segasus seisund ja entsefalopaatia (vt lõik 4.8). Kognitiivsete toimete mehhanism ei ole teada.

GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiente on soovitatav kliiniliselt jälgida kognitiivsete tunnuste ja sümptomite, nagu tekkinud või sagenenud unustamine, segasus ja/või kognitiivsed häired, osas. GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendid peavad kohe oma tervishoiutöötajat teavitama, kui neil ilmnevad uued kognitiivsed sümptomid või kui need süvenevad.

GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel, kellel avapritiniibiga saadud raviga seoses täheldatakse kognitiivseid häireid, peab järgima tabelis 2 soovitatud annuse muutmist (vt lõik 4.2).

GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes parandas annuse vähendamine või katkestamine ≥ 2 . astme kognitiivseid häireid võrreldes selle samaks jätmisega.

Indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidel võivad kognitiivsed häired olla üks haigussümptom. Indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsiendid peavad tervishoiutöötajale teatama uutest ja süvenevatest kognitiivsetest sümptomitest.

Vedelikupeetus

Avapritiniibi võtvatel mitteresetseeritava või metastaatilise GIST-iga patsientidel on teatatud vedelikupeetuse, sealhulgas paikse turse (näo-, periorbitaalne-, perifeerne turse ja/või pleuraefusioon) või generaliseerunud turse juhtudest esinemissagedusega vähemalt sage. Muid paikseid turseid (kõriturse ja/või perikardi efusioon) on esinenud aeg-ajalt (vt lõik 4.8).

Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel on täheldatud paikse turse (näo, periorbitaalne, perifeerne turse, kopsuturse, perikardi- ja/või pleuraefusioon) või generaliseerunud turse ning astsiidi juhtudest esinemissagedusega vähemalt sage (vt lõik 4.8). Muid paikseid turseid (kõriturse) on esinenud aeg-ajalt.

Seetõttu on soovitatav GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiente nende kõrvaltoimete osas hinnata, sealhulgas hinnata regulaarselt kaalu ja hingamisteede sümptomeid. Vedelikupeetusele viitavat ootamatut kiiret kaalutõusu või hingamisteede sümptomeid tuleb hoolikalt uurida ning rakendada asjakohaseid toetavaid ja ravimeetmeid, näiteks diureetikume. Astsiidi korral on GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel soovitatav hinnata astsiidi etioloogiat.

Indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidel on teatatud lokaliseerunud tursetest (perifeersed, näopiirkonnas), mille esinemissageduse kategooria on vähemalt sage (vt lõik 4.8).

QT-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes täheldati QT-intervalli pikenemist avapritiniibiga ravitud patsientidel, kellel oli mitteresetseeritav või metastaatiline GIST ja kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos (vt lõigud 4.8 ja 5.1). QT-intervalli pikenemine võib suurendada ventrikulaarsete arütmiate, sealhulgas vahelduva amplituudiga ventrikulaarse tahhükardia tekkimise riski.

Avapritiniibi tuleb kasutada ettevaatusega GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel, kellel on teadaolev QT-intervalli pikenemine või QT-intervalli pikenemise oht (nt samaaegsete ravimite, olemasoleva südamehaiguse ja/või elektrolüütide häirete tõttu). Samaaegset manustamist tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega tuleks vältida kõrvaltoimete, sealhulgas QT-intervalli pikenemise ja sellega seotud arütmiate riski suurenemise tõttu (vt lõik 4.5). Kui samaaegset kasutamist mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega ei saa vältida, vt juhiseid annuse muutmiseks lõigus 4.2.

GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel tuleb juhul, kui avapritiniibi võetakse samaaegselt ravimitega, mis võivad pikendada QT-intervalli, kaaluda QT-intervalli hindamist elektrokardiogrammi (EKG) järgi.

Indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidel, eriti patsientidel, kellel on samal ajal potentsiaalselt QT-intervalli pikendavad tegurid (nt vanus, olemasolevad südamerütmihäired jne), tuleb kaaluda QT-intervalli hindamist elektrokardiogrammi (EKG) järgi.

Seedetrakti häired

Seedetrakti kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine patsientidel, kellel oli mitteresetseeritav või metastaatiline GIST ja kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos (vt lõik 4.8). GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiente, kellel tekib kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine, tuleb hinnata haigusega seotud etioloogia välistamiseks. Ravi vajavate seedetrakti kõrvaltoimete toetav ravi võib hõlmata ravimeid, millel on antiemeetilised, kõhulahtisusevastased või antatsiidid omadused.

Seedetrakti kõrvaltoimetega GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientide hüdratsiooni tuleb hoolikalt jälgida ja ravida vastavalt standardsele kliinilisele praktikale.

Laboratoorsed analüüsid

Ravi avapritiniibiga mitteresetseeritava või metastaatilise GIST-iga ja kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel on seotud aneemia, neutropeenia ja/või trombotsütopeeniaga. GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidele tuleb aAvapritiniibiga ravimise ajal regulaarselt teha täisvereanalüüse Vt ka koljusisesed verejooksud eespool selles lõigus ja lõigus 4.8.

Patsientidel, kellel on mitteresetseeritav või metastaatiline GIST ja kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos, on ravi avapritiniibiga seostatud bilirubiinisalduse ja maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemisega (vt lõik 4.8). Avapritiniibiga ravitavatel GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel tuleb regulaarselt jälgida maksanäitajaid (transaminaasid ja bilirubiin).

CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad

Vältima peab koosmanustamist tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega, kuna see võib suurendada avapritiniibi kontsentratsiooni plasmas (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Vältida tuleb koosmanustamist tugevate või mõõdukate CYP3A indutseerijatega, kuna see võib alandada avapritiniibi kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 4.5).

Valgustundlikkuse reaktsioon

Avapritiniibiga ravi fototoksilisuse ohu tõttu peab vältima või vähendama miinimumini otsese päikesevalguse kätte sattumist. Patsiente peab juhendama kasutama selliseid vahendeid nagu kaitseriietus ja kõrge kaitsefaktoriga päikesekaitsetooted.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad avapritiniibi mõjutada

Tugevad ja mõõdukad CYP3A inhibiitorid

Avapritiniibi koosmanustamine tugeva CYP3A inhibiitoriga suurendas avapritiniibi kontsentratsiooni plasmas ja võib põhjustada rohkem kõrvaltoimeid. Itrakonasooli (200 mg kaks korda ööpäevas 1. päeval, millele järgneb 200 mg üks kord ööpäevas 13 päeva jooksul) koosmanustamisel 4. päeval avapritiniibi ühekordse 200 mg annusega suurenes tervetel isikutel avapritiniibi C_{max} 1,4 korda ja AUC_{0-inf} 4,2 korda võrreldes ainult 200 mg avapritiniibi annusega.

Vältima peab avapritiniibi samaaegset kasutamist tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (näiteks seenevastased ravimid, sealhulgas ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool; teatud makroliidid nagu erütromütsiin, klaritromütsiin ja telitromütsiin; toimeained inimese immuunpuudulikkuse viiruse nakkuste / omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (HIV/AIDS) raviks, nagu kobitsistaat, indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, ritonaviir ja sakinaviir; samuti hüponatreemia korral konivaptaan ja hepatiidi raviks mõeldud botsepreviir), sealhulgas greibi või greibimahлага. Kui samaaegset kasutamist mõõduka CYP3A inhibiitoriga ei saa vältida, tuleb avapritiniibi algannust GIST-iga patsientidel vähendada 300 mg-lt 100 mg-ni suu kaudu üks kord ööpäevas ja kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel 200 mg-lt 50 mg-ni suu kaudu

üks kord ööpäevas. Indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidel tuleb vältida avapritiniibi kasutamist koos tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Tugevad ja mõõdukad CYP3A indutseerijad

Avapritiniibi samaaegne manustamine tugeva CYP3A indutseerijaga vähendas avapritiniibi kontsentratsiooni plasmas ja võib vähendada avapritiniibi efektiivsust. Rifampitsiini (600 mg üks kord ööpäevas 18 päeva jooksul) koosmanustamisel 400 mg avapritiniibi ühekordse annusega 9. päeval vähenes tervetel isikutel avapritiniibi C_{max} 74% ja AUC_{0-inf} 92% võrreldes ainult 400 mg avapritiniibi annusega.

Vältida tuleb avapritiniibi samaaegset manustamist tugevate ja mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal, fosfenütoiin, primidoon, bosentaan, efavirens, etraviriin, modafiniil, dabrafeniib, naftsilliin või *Hypericum perforatum* ehk liht-naistepuna).

Avapritiniibi mõju teistele toimeainetele

In vitro uuringud näitasid, et avapritiniib on otsene CYP3A inhibiitor ja ajast sõltuv CYP3A inhibiitor. Seetõttu võib avapritiniib suurendada CYP3A substraatideks olevate manustatavate ravimite kontsentratsiooni plasmas.

In vitro uuringud näitasid, et avapritiniib on CYP3A indutseerija. Seetõttu võib avapritiniib vähendada samaaegselt manustatavate ravimite, mis on CYP3A substraadid, kontsentratsiooni plasmas.

Kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A substraatide avapritiniibiga samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik, kuna nende kontsentratsioon plasmas võib muutuda.

Avapritiniib on P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K ja BSEP inhibiitor *in vitro*. Seetõttu võib avapritiniib muuta nende transporterite samaaegselt manustatavate substraatide kontsentratsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Fertiilses eas naisi peab teavitama, et avapritiniib võib loodet kahjustada (vt lõik 5.3).

Enne ravi alustamist AYYAKYT'iga peab fertiilses eas naistele tegema rasedustesti.

Rasestumisvõimelised naised peavad AYYAKYT'i tarvitamise ajal ja kuni 6 nädalat pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Rasestumisvõimeliste naispartneritega mehed peavad ravi ajal ja 2 nädalat pärast AYYAKYT'i viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Patsientidele peab ütlema, et AYYAKYT'i võtmise ajal tekkiva raseduse või raseduse kahtluse korral tuleb kohe pöörduda tervishoiutöötaja poole.

Rasedus

Avapritiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

AYYAKYT'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui AYYAKYT'i kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub AYYAKYT'iga ravimise ajal, peab patsienti teavitama võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas avapritiniib/metaboliidid erituvad rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Imetamise peab katkestama AYVAKYT'ga ravimise ajaks ja 2 nädalaks pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

AYVAKYT'i toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Siiski, mittekliiniliste leidude alusel loomadel, võib ravi avapritiniibiga kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

AYVAKYT võib põhjustada kõrvaltoimeid, nagu kognitiivsed toimed, mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Patsiendid peavad olema teadlikud võimalikust kahjulikust kõrvalmõjust nende keskendumis- ja reageerimisvõimele. Patsiendid, kellel need kõrvaltoimed esinevad, peavad auto juhtimisel ja masinate käsitlemisel olema eriti ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ohutuse andmebaasis on kokku 585 patsienti GIST-iga (kõik annused), kellest 550 patsienti sai avapritiniibi algannuses 300 mg või 400 mg; 193 patsienti kaasati kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosi uuringutesse (kõik annused), kellest 126 patsienti said avapritiniibi algannuses 200 mg, ning 246 patsienti indolentse süsteemse mastotsütoosiga (annused 25...100 mg), kellest 141 patsienti said uuringu PIONEER keskses, 2. osas avapritiniibi soovitatavat annust 25 mg (vt lõik 5.1).

Mitteresetseeritav või metastaatiline GIST

Mis tahes astme kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal avapritiniibi algannusega 300 mg või 400 mg olid iiveldus (45%), väsimus (40%), aneemia (39%), periorbitaalne turse (33%), näo tursed (27%), hüperbilirubineemia (28%), kõhulahtisus (26%), oksendamine (24%), perifeerne turse (23%), pisaravoolu suurenemine (22%), söögiisu vähenemine (21%) ja mäluhäired (20%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 23%-l avapritiniibi saanud patsientidest. Kõige sagedamad ravi ajal avapritiniibiga ilmnunud tõsised kõrvaltoimed olid aneemia (6%) ja pleuraefusioon (1%).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis põhjustasid ravi püsiva lõpetamise, olid väsimus, entsefalopaatia ja koljusisene hemorraagia (mõlemal < 1%). Annuse vähendamiseni viinud kõrvaltoimete hulka kuulusid aneemia, väsimus, vähenenud neutrofiilide arv, suurenenud bilirubiinisaldus veres, mäluhäired, kognitiivsed häired, periorbitaalne turse, iiveldus ja näoturse

Kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos

Mis tahes astme kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal avapritiniibi algannusega 200 mg olid periorbitaalne turse (38%), trombotsütopeenia (37%), perifeerne turse (33%) ja aneemia (22%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 12%-l avapritiniibi saanud patsientidest. Ravi ajal avapritiniibiga olid kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed subduraalne hematoom (2%), aneemia (2%) ja verejooks (2%).

Raviks 200 mg annust saanud kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidest 7,1%-l tekkisid kõrvaltoimed, mille tõttu tuli ravi lõplikult katkestada. Kahel patsiendil (1,6%) tekkis

subduraalne hematoom. Kognitiivsed häired, depressiivne meeleolu, kõhulahtisus, tähelepanuhäired, hemoglobiini vähenemine, juuksevärvuse muutused, libiido vähenemine, iiveldus, neutropeenia, enneaegne menopaus ja trombotsütopeenia tekkisid ühel patsiendil (iga kõrvaltoimet 0,8%). Annuse vähendamist vajanud kõrvaltoimed olid trombotsütopeenia, neutropeenia, periorbitaalne turse, kognitiivsed häired, perifeerne turse, trombotsüütide arvu vähenemine, neutrofiilide arvu vähenemine, aneemia, asteenia, väsimus, liigesevalu, vere leelisfosfataasi sisalduse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine ja leukotsüütide arvu vähenemine.

Indolentne süsteemne mastotsütoos

Uuringu PIONEER 2. osas oli avapritiniibi soovitatava 25 mg annusega ravimise ajal tekkinud kõige sagedam kõrvaltoime perifeerne turse (12%). Suurem osa tursena registreeritud kõrvaltoimetest olid üldiselt 1. astme kõrvaltoimed (94% perifeersed tursed, 90% näoturse); ükski neist ei olnud ≥ 3 . astme kõrvaltoime ega põhjustanud ravi katkestamist.

Uuringu PIONEER 2. osas avapritiniibi soovitatavat 25 mg annust saanud 141 patsiendil ei tekkinud tõsiseid ega surmaga lõppenud kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimete tõttu tuli ravi katkestada $< 1\%$ -l avapritiniibi saanud patsientidest.

Kõrvaltoimete tabel

All (tabel 3) on loetletud kliinilistes uuringutes $\geq 1\%$ GIST-iga patsientidest teatatud kõrvaltoimed, välja arvatud kõrvaltoimed mida on nimetatud lõigus 4.4 ja mis on lisatud sõltumata nende esinemissagedusest, vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile ja sagedusele. Kliinilistes uuringutes kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel teatatud kõrvaltoimed, mida esines $\geq 3\%$ patsientidest, on loetletud allpool (tabel 4).

Uuringu PIONEER 2. osas indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientide seas $\geq 5\%$ -l patsientidest registreeritud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 5.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\,000$).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Mitteresetseeritav või metastaatiline GIST

Tabel 3. Avapritiniibiga ravitud mitteresetseeritava või metastaatilise GIST-iga patsientidel kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass / sageduse kategooria	Kõrvaltoimed	Kõik astmed %	Aste ≥ 3 %
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Sage	Konjunktiviit	2,0	-
Hea- ja pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			
Aeg-ajalt	Kasvaja verejooks	0,2	0,02
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Väga sage	Aneemia	39,6	20,4
	Valgevereliblede arvu vähenemine	14,0	3,1
	Neutrofiilide arvu vähenemine	15,8	8,9
Sage	Trombotsütopeenia	8,4	0,9
	Lümfotsüütide arvu vähenemine	4,7	2,2
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Väga sage	Isu vähenemine	21,1	0,5
Sage	Hüpfosfateemia	8,9	2,5
	Hüpokaleemia	6,0	0,9
	Hüpomagneemia	3,8	0,4

Organsüsteemi klass / sageduse kategooria	Kõrvaltoimed	Kõik astmed %	Aste ≥ 3 %
	Hüponatreemia	1,3	0,7
	Dehüdratsioon	1,8	0,5
	Hüpoalbumineemia ⁶	2,4	-
	Hüpokaltseemia	2,2	0,4
Psühhiaatrilised häired			
Sage	Segasusseisund	4,7	0,5
	Depressioon	4,2	0,4
	Ärevus	1,8	-
	Unetus	3,8	-
Närvisüsteemi häired			
Väga sage	Mälu halvenemine	22,7	0,9
	Kognitiivne häire	11,8	0,9
	Pearinglus	10,5	0,2
	Maitsemeele muutus	12,7	-
Sage	Koljusisene hemorraagia	1,6	1,1
	Vaimsete võimete halvenemine	5,6	0,7
	Perifeerne neuropaatia	8,5	0,4
	Unisus	1,8	-
	Afaasia	1,8	-
	Hüpokineesia	1,3	0,2
	Peavalu	8,0	0,2
	Tasakaaluhäire	1,6	-
	Kõnehäire	4,5	-
	Värinad	2,2	0,2
Aeg-ajalt	Entsefalopaatia	0,9	0,5
Silma kahjustused			
Väga sage	Pisaravoolu suurenemine	22,2	-
Sage	Silma hemorraagia ³	1,1	-
	Nägemise hägustumine	2,9	-
	Konjunktivi verejooks	2,4	-
	Fotofoobia	1,6	-
Kõrva ja labürindi kahjustused			
Sage	Vertiigo	2,4	-
Südame häired			
Aeg-ajalt	Perikardi efusioon	0,9	0,2
Vaskulaarsed häired			
Sage	Hüpertensioon	3,3	1,1
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Sage	Pleuraefusioon	6,0	0,9
	Düspnoe	6,0	0,7
	Ninakinnisus	1,5	-
	Köha	2,2	-
Seedetrakti häired			
Väga sage	Kõhuvalu	10,9	1,1
	Oksendamine	24,2	0,7
	Kõhulahtisus	26,4	2,7
	Iiveldus	45,1	1,5
	Kuivus	10,9	0,2
	Gastroösofageaalne reflukshaigus	12,9	0,5
Sage	Seedetrakti verejooks	2,2	1,6
	Astsiit	7,5	1,3
	Kõhukinnisus	5,8	-

Organsüsteemi klass / sageduse kategooria	Kõrvaltoimed	Kõik astmed %	Aste ≥ 3 %
	Düsfaagia	2,4	0,4
	Stomatiit	2,4	-
	Puhitus	1,6	-
	Liigne süljeeritus	1,5	-
Maksa ja sapiteede häired			
Väga sage	Hüperbilirubineemia	27,5	5,8
Aeg-ajalt	Maksa verejooks	0,4	0,2
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Väga sage	Juuste värvuse muutus	15,3	0,2
	Lööve	12,7	1,6
Sage	Palmar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom	1,3	-
	Valgustundlikkuse reaktsioon	1,1	-
	Naha hüpopigmentatsioon	1,1	-
	Sügelus	2,9	-
	Alopeetsia	9,6	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Sage	Müalgia	2,0	-
	Artralgia	1,8	-
	Seljavalu	1,1	-
	Lihasspasmid	1,6	-
Neerude ja kuseteede häired			
Sage	Äge neerukahjustus	2,0	0,9
	Kreatiniinisalduse suurenemine veres	4,4	-
	Hematuuria	1,1	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väga sage	Ödeem	70,2	4,7
	Väsimus	39,6	5,3
Sage	Asteenia	7,8	1,6
	Palavik	1,8	0,2
	Halb enesetunne	2,5	0,2
	Külmatunne	2,9	-
Uuringud			
Väga sage	Transaminaaside aktiivsuse tõus	12,4	0,9
Sage	Elektrokardiogrammil QT-intervall pikenenud	2,0	0,2
	Kreatiinfosfokinaasi sisalduse tõus veres	3,3	0,4
	Kaalukaotus	7,5	-
	Kehakaalu tõus	4,7	0,2
	Laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres	1,3	-
			-

¹ Koljusisene hemorraagia (sealhulgas peaaju hemorraagia, koljusisene hemorraagia, subduraalne hematoom, aju hematoom)

² Vaimsete võimete halvenemine (sealhulgas tähelepanuhäired, vaimsete võimete halvenemine, vaimse seisundi muutused, dementsus)

³ Silma hemorraagia (sealhulgas konjunktiivi hemorraagia, silma hemorraagia, võrkkesta hemorraagia, klaaskeha hemorraagia)

⁴ Seedetrakti verejooks (sealhulgas maoverejooks, seedetrakti verejooks, seedetrakti ülaosa verejooks, rektaalne verejooks, veriöö)

⁵ Turse (sealhulgas periorbitaalne turse, perifeerne turse, näo turse, silmalaugude turse, vedelikupeetus, generaliseerunud turse, silmakooa turse, silma turse, turse, perifeerne paistetus, näo paistetus, silmade turse, konjunktiivi ödeem, kõriturse, lokaliseerunud turse, huulte turse)

-: ≥ 3 . astme kõrvaltoimetest ei ole teatatud

Tabel 4. Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel, kes said ravi avapritiniibi algannusega 200 mg

Organsüsteemi klass / sageduse kategooria	Kõrvaltoimed	Kõik astmed %	Aste ≥ 3 %
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Väga sage	Trombotsütopeenia*	46,8	23,0
	Aneemia*	23,0	11,9
	Neutropeenia*	21,4	19,0
Sage	Leukopeenia*	8,7	2,4
Psühhiaatrilised häired			
Sage	Segasusseisund	1,6	–
Närvisüsteemi häired			
Väga sage	Mõju maitsele*	15,9	0,8
	Kognitiivsed häired	11,9	1,6
Sage	Peavalu	7,9	–
	Mäluhäired*	5,6	–
	Pearinglus	5,6	–
	Perifeerne neuropaatia ¹	4,8	–
	Intrakraniaalne hemorraagia ²	2,4	0,8
Silma kahjustused			
Sage	Pisaraerituse suurenemine	6,3	–
Südamehäired			
Aeg-ajalt	Perikardiefusioon	0,8	–
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Sage	Ninaverejooks	5,6	–
	Pleuraefusioon	2,4	–
Seedetrakti häired			
Väga sage	Kõhulahtisus	14,3	1,6
	Iiveldus	12,7	–
Sage	Oksendamine*	8,7	0,8
	Gastroösofageaalne reflukshaigus*	4,8	–
	Astsiit*	4,0	0,8
	Kuivus*	4,0	–
	Kõhukinnisus	3,2	–
	Kõhuvalu*	3,2	–
	Seedetrakti verejooks ³	2,4	1,6
Maksa ja sapiteede häired			
Sage	Hüperbilirubineemia*	7,9	0,8
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Väga sage	Juuste värvuse muutus	15,1	–
Sage	Lööve*	7,9	0,8
	Alopeetsia	7,1	–
Aeg-ajalt	Valgustundlikkusreaktsioon	0,8	–
Neeru- ja kuseteede häired			
Harva	Akuutne neerukahjustus*	0,8	–
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Sage	Liigesevalu	4,8	0,8
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väga sage	Turse ⁴	69,8	4,8
	Väsimus*	18,3	2,4

Organsüsteemi klass / sageduse kategooria	Kõrvaltoimed	Kõik astmed %	Aste ≥ 3 %
Sage	Valu	3,2	–
Uuringud			
Sage	Kehakaalu suurenemine	6,3	–
	Vere leelisfosfataasi sisalduse suurenemine	4,8	1,6
	Transaminaaside sisalduse suurenemine*	4,8	–
	QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil	1,6	0,8
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			
Sage	Kontusioon	3,2	–

¹ Perifeerne neuropaatia (sealhulgas paresteesia, perifeerne neuropaatia, hüpesteesia)

² Koljusisene verejooks (sealhulgas intrakraniaalne hemorraagia, subduraalne hematoom)

³ Seedetrakti verejooks (sealhulgas mao verejooks, seedetrakti verejooks, meelea)

⁴ Turse (sealhulgas silmaümbruse turse, perifeerne turse, näoturse, lauturse, vedelikupeetus, generaliseerunud ödeem, ödeem, perifeerne paistetus, näo paistetus, silmade paistetus, sidekesta turse, kõriturse, lokaliseerunud ödeem)

* Sisaldab sarnaste meditsiinimõistete koondtermineid.

– : kõrvaltoimetest ei ole teatatud

Indolentne süsteemne mastotsütoos

Tabel 5. Kliinilistes uuringutes kirjeldatud kõrvaltoimed indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidel

Organsüsteemi klass / sageduskategooria	Kõrvaltoimed	Avapritiniib (25 mg üks kord ööpäevas) + parim toetav ravi Kõik astmed %	≥ 3 . aste %
Psühhiaatrilised häired			
Sage	Unetus	5,7	–
Vaskulaarsed häired			
Sage	Õhetus	9,2	1,4
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Sage	Valgusülitundlikkusreaktsioon	2,8	–
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väga sage	Perifeerne turse ¹	12,1	–
Sage	Näoturse	7,1	–
Uuringud			
Sage	Vere leelisfosfataasi sisalduse suurenemine	6,4	0,7

¹ Perifeerne ödeem (sealhulgas perifeersed tursed ja perifeerne paistetus)

– : kõrvaltoimetest ei ole teatatud

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Koljusisene hemorraagia

Mitteresetseeritav või metastaatiline GIST

Intrakraniaalne hemorraagia esines kümnel (1,7%) 585 GIST-iga patsiendist (kõik annused) ja üheksal (1,6%) 550 GIST-iga patsiendist, kes said avapritiniibi algannust 300 mg või 400 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Koljusisese (kõigi astmete) hemorraagia juhtumid esinesid vahemikus 8 nädalat kuni 84 nädalat pärast avapritiniibiga ravi alustamist, mediaanne aeg kuni alguseni oli 22 nädalat. Mediaanne aeg paranemiseni ja taandumiseni oli ≥ 2 . astme koljusisese hemorraagia korral 25 nädalat.

Kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos

Intrakraniaalne verejooks (sõltumata põhjuslikkusest) tekkis kokku 4 (3,2%) 126 kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendil, kes said avapritiniibi algannuses 200 mg üks kord ööpäevas, sõltumata trombotsüütide arvust enne ravi alustamist. 4-st patsiendist 3 puhul hinnati, et juht oli seotud avapritiniibiga (2,4%). Intrakraniaalsete hemorraagiliste sündmuste risk on suurem patsientidel, kelle trombotsüütide arv on $< 50 \times 10^9/l$. Intrakraniaalne hemorraagia (sõltumata põhjuslikkusest) tekkis kolmel (2,5%) kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendil 121-st, keda raviti algannusega 200 mg üks kord ööpäevas ja kellel oli trombotsüütide arv $\geq 50 \times 10^9/l$ enne ravi alustamist (vt lõik 4.4). 3-st patsiendist 2 puhul hinnati, et juht oli seotud avapritiniibiga (1,7%). 126-st patsiendist, keda raviti soovitatava algannusega 200 mg üks kord ööpäevas, oli 5-l enne ravi alustamist trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$, kellest ühel patsiendil tekkis intrakraniaalne verejooks.

Intrakraniaalse hemorraagia juhud (kõik raskusastmed) tekkisid 12,0 nädalat kuni 15,0 nädalat pärast avapritiniibiga ravi alustamist; mediaanne aeg ilmnemiseni oli 12,1 nädalat.

Kliinilistes uuringutes avapritiniibiga oli koljusisese verejooksu esinemissagedus suurem patsientidel, kes said algannust ≥ 300 mg üks kord ööpäevas, võrreldes patsientidega, kes said soovitud algannust 200 mg üks kord ööpäevas. 50-st patsiendist, kes said algannust ≥ 300 mg üks kord ööpäevas, esines 8 (16,0%) patsiendil (sõltumata põhjuslikkusest) intrakraniaalne verejooks, sõltumata trombotsüütide arvust enne ravi alustamist. 8-st patsiendist 6 patsiendi puhul hinnati, et juht oli seotud avapritiniibiga (12,0%). 50-st patsiendist 7 patsiendil oli trombotsüütide arv enne ravi alustamist $< 50 \times 10^9/l$, nendest omakorda 4-l patsiendil esines intrakraniaalne verejooks, mida hinnati avapritiniibiga seotuks kolmel juhul neljast. Neljal patsiendil 43-st, kelle trombotsüütide arv oli enne ravi alustamist $\geq 50 \times 10^9/l$, tekkis koljusisene verejooks, mida hinnati avapritiniibiga seotuks kolmel juhul neljast.

Surmaga lõppenud intrakraniaalse hemorraagia juhtusid on tekkinud vähem kui 1%-l kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidest (kõik annused). Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel ei tohi maksimaalne annus ületada 200 mg üks kord ööpäevas.

Indolentne süsteemne mastotsütoos

141-l indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsiendil, kes said uuringu PIONEER 24 nädalat kestnud 2. osas 25 mg avapritiniibi, intrakraniaalsetest hemorraagiatest ei teatatud.

Kognitiivsed toimed

Avapritiniibi saavatel patsientidel võivad avalduda mitmesugused kognitiivsed toimed, mis on üldiselt (sekkumise abil) pöörduvad. Kognitiivsete toimete leevendamiseks katkestati manustamine ja/või vähendati annust, ning 2,7%-l juhtudest oli GIST-i või kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel vaja ravi avapritiniibiga püsivalt lõpetada.

Mitteresetseeritav või metastaatiline GIST

Kognitiivsed häired ilmnesisid 194-l (33%) 585 GIST-iga patsiendist (kõik annused) ja 182-l (33%) 550 GIST-iga patsiendist, kes said avapritiniibi algannust kas 300 või 400 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4). Patsientidel, kellel oli mõni kõrvaltoime (ükskõik milline aste), oli aja mediaan kõrvaltoime alguseni 8 nädalat.

Enamik kognitiivseid häireid olid 1. astme kõrvaltoimed, ≥ 2 . astme kõrvaltoimeid esines 11%-l 550 patsiendist. Patsientidel, kel esines ≥ 2 . astme kognitiivne häire (mis mõjutas igapäevategevusi), oli paranemiseni kulunud mediaanne aeg keskmiselt 15 nädalat.

Mälu halvenemine esines 20%-l patsientidest, $< 1\%$ neist juhtudest oli 3. astme kõrvaltoimed. Kognitiivne häire esines 12%-l patsientidest; nendest $< 1\%$ olid 3. astme kõrvaltoimed. Segasusseisund

tekkis 5%-l patsientidest; nendest < 1% olid 3. astme kõrvaltoimed. Entsefalopaatia tekkis < 1% patsientidest; nendest < 1% olid 3. astme kõrvaltoimed. Tõsiseid kognitiivseid kõrvaltoimeid esines üheksal patsiendil 585 (1,5%) GIST-iga patsiendist (kõik annused), neist seitset patsienti 550-st (1,3%) jälgiti GIST-rühmas, kes said algannust kas 300 või 400 mg üks kord ööpäevas.

Üldiselt vajab kognitiivse kõrvaltoime tõttu avapritiniibiga saadava ravi püsivat lõpetamist 1,3% patsientidest.

Kognitiivsed kõrvaltoimed ilmnemiseks 37%-l $\geq$ 65-aastastest patsientidest, kes said algannust 300 mg või 400 mg üks kord ööpäevas.

Kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos

Kognitiivsed toimed ilmnemiseks 51-l (26%) 193-st kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendist (kõik annused) ja 23-l (18%) 126-st kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendist, kes said ravi avapritiniibiga algannuses 200 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4). Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel, keda raviti algannusega 200 mg ja kellel tekkis tüsistus (kõik raskusastmed), oli mediaanne aeg nende ilmnemiseni 12 nädalat (vahemik 0,1 nädalat kuni 108,1 nädalat).

Enamik kognitiivseid toimeid olid 1. astme kõrvaltoimed, $\geq$ 2. astme toimeid esines 7%-l algannusega 200 mg ravitud 126-st patsiendist. Patsientidel, kellel tekkis $\geq$ 2. astme kognitiivne häire (mis mõjutas igapäevategevusi), oli paranemiseni kulunud mediaanne aeg 6 nädalat.

Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidest, keda raviti algannusega 200 mg, tekkisid kognitiivsed häired 12%-l, mäluhäired 6%-l ja segasusseisund 2%-l patsientidest. Ükski nendest juhtudest ei olnud 4. astme raskusega.

Tõsistest kognitiivsetest kõrvaltoimetest teatati 193 kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendi seast ühel (< 1%) (kõik annused); kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientide rühmas, kes said algannusena 200 mg üks kord ööpäevas, neid ei täheldatud.

Üldiselt vajab kognitiivse kõrvaltoime tõttu avapritiniibiga saadud ravi püsivat lõpetamist 1,6% kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidest (kõik annused), 8% vajab manustamise katkestamist ja 9% annuse vähendamist.

Kognitiivsed toimed tekkisid 20%-l $\geq$ 65 aasta vanustest patsientidest, kes said algannusena 200 mg üks kord ööpäevas.

Indolentne süsteemne mastotsütoos

Uuringu PIONEER 2. osas tekkis kognitiivseid häireid 2,8%-l 25 mg avapritiniibi saanud indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidest (vt lõik 4.4); kõik kognitiivsed häired olid 1. või 2. astme kõrvaltoimed. Uuringu PIONEER 2. osas ei tulnud ühegi avapritiniibi saanud patsiendi ravi kognitiivsete häirete tõttu püsivalt lõpetada.

Anafülaktilised kõrvaltoimed

Indolentne süsteemne mastotsütoos

Indolentne süsteemne mastotsütoos avaldub kliiniliselt sageli anafülaksiana. Uuringu PIONEER 2. osas tekkis 25 mg avapritiniibi saanud patsientidel aja jooksul vähem anafülaksia episoodide (~8-nädalase sõelumisperioodi jooksul 5% ja 2. osa jooksul 1%).

Eakad

Mitteresetseeritav või metastaatiline GIST

Uuringutes NAVIGATOR ja VOYAGER (N = 550) (vt lõik 5.1) olid 39% patsientidest 65-aastased ja vanemad ning 9% 75-aastased ja vanemad. Võrreldes nooremate patsientidega (< 65) teatas rohkem $\geq$ 65-aastastest patsientidest kõrvaltoimetest, mille tõttu vähendati annust (55% versus 45%) ja

katkestati annuse andmine (18% versus 4%). Teatatud kõrvaltoimete tüübid olid vanusest sõltumata sarnased. Vanematel patsientidel esines rohkem 3. astme või kõrgemaid kõrvaltoimeid kui noorematel (63% versus 50%).

Kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos

Uuringutes EXPLORER ja PATHFINDER olid 200 mg annusega ravitud patsientidest (N = 126) (vt lõik 5.1) 63% 65-aastased või vanemad ja 21% 75-aastased ja vanemad. Võrreldes noormate (< 65 aastat) patsientidega teatas rohkem 65-aastasi ja vanemaid patsiente kõrvaltoimetest, mille tõttu tuli annust vähendada (62% versus 73%). Samasugune osa patsientidest teatas kõrvaltoimetest, mille tõttu tuli ravimi manustamine katkestada (9% versus 6%). Teatatud kõrvaltoimete tüübid olid vanusest sõltumata sarnased. Vanemad patsiendid teatasid 3. või kõrgema astme kõrvaltoimetest (63,3%) rohkem kui nooremad (53,2%).

Indolentne süsteemne mastotsütoos

Uuringu PIONEER 2. osas (N = 141) (vt lõik 5.1) olid 9 patsienti (6%) 65-aastased või vanemad ja 1 patsient (< 1%) 75-aastane või vanem. Üle 84 aasta vanuseid patsiente ei kaasatud. Ohutuse olulisi erinevusi $\geq$ 65-aastaste patsientide ja < 65-aastaste patsientide vahel üldiselt ei täheldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Avapritiniibi kliinilistest uuringutest on üleannustamise juhtude kogemusi ja teateid vähe. Kliiniliselt uuritud avapritiniibi maksimaalne annus on 600 mg suu kaudu üks kord ööpäevas. Selle annuse kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed vastasid ohutusprofiilile annuse 300 mg või 400 mg üks kord ööpäevas korral (vt lõik 4.8).

Ravi

Avapritiniibi üleannustamise antidoot ei ole teada. Üleannustamise kahtluse korral tuleb katkestada ravi avapritiniibiga ja rakendada toetavat ravi. Avapritiniibi suure jaotusruumala ja ulatusliku valkudega seonduvuse põhjal ei ole tõenäoline avapritiniibi oluline eemaldamine organismist dialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX18

Toimemehhanism

Avapritiniib on I tüüpi kinaasi inhibiitor, millel on *in vitro* tõestatud biokeemiline toime poole inhibeeriva maksimumkontsentratsiooniga (IC₅₀) vastavalt 0,24 nM ja 0,27 nM PDGFRA D842V ja KIT D816V mutatsioonide suhtes, mis on seotud resistentsusega imatinibi, sunitiniibi ja regorafeeniibi suhtes, ning suurem toime kliiniliselt oluliste KIT ekson 11, KIT ekson 11/17 ja KIT ekson 17 mutatsioonide vastu kui KIT metsiktüüpi ensüümi vastu.

Raku-uuringutes pärssis avapritiniib KIT D816V ja PDGFRA D842V autofosforüüloomist, IC₅₀ oli vastavalt 4 nM ja 30 nM. Raku-uuringutes pärssis avapritiniib proliferatsiooni KIT mutantrakuliinides,

sealhulgas hiire mastotsütoomi rakuliinis ja inimese nuumrakkleukeemia rakuliinis. Samuti avaldas avapritiniib kasvu pärssivat toimet KIT ekson 17 mutatsiooniga hiire mastotsütoomi ksenografti mudelil.

Farmakodünaamilised toimed

Võimalik QT-intervalli pikendav toime

Avapritiniibi võimet pikendada QT-intervalli hinnati 27 patsiendil, kellele manustati avapritiniibi annustes 300/400 mg üks kord ööpäevas (1,33 korda suurem kui GIST-iga patsientidele soovitatav 300 mg annus, 12 kuni 16 korda suurem kui indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidele soovitatav 25 mg annus) ühe rühmaga avatud uuringus, mis hõlmas GIST-iga patsiente. QTcF-i hinnanguline keskmine muutus algtasemelt oli 6,55 ms (90% usaldusvahemik [CI]: 1,80 kuni 11,29) tasakaaluseisundi geomeetrilise keskmise C_{max} 899 ng/ml (12,8 korda suurem kui avapritiniibi tasakaaluseisundi geomeetriline keskmine C_{max} indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidel annusega 25 mg üks kord ööpäevas) korral. Mingit mõju pulsisagedusele ega südamejuhtivusele (PR, QRS ja RR intervallid) ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitteresetseeritava või metastaatilise GIST-i kliinilised uuringud

Avapritiniibi efektiivsust ja tõhusust hinnati mitmekeskuselises ühe rühmaga avatud kliinilises uuringus (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli kinnitatud GIST-i diagnoos ja ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) jõudluse staatus 0...2 (vastavalt 58% ja 31% patsientidest oli ECOG staatus 1 ja 2). Kokku said algannusena kas 300 mg või 400 mg üks kord ööpäevas 217 patsienti.

Efektiivsust hinnati üldise ravivastuse määra (*overall response rate*, ORR) alusel vastavalt soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumidele (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*, RECIST) v1.1, mida on kohandatud patsientidele, kellel on mitteresetseeritav või metastaatiline GIST (mRECIST v1.1), ja ravivastuse kestusega (*duration of response*, DOR), nagu on hinnatud pimendatud tsentraalse ülevaatusega (*Blinded Independent Central Review*, BICR).

Peale selle on kokku 239 patsienti saanud avapritiniibiga ravi asjakohase esialgse doosiga käimasolevas avatud, randomiseeritud, kolmanda etapi uuringus (BLU-285-1303; VOYAGER), mille peamiseks lõpp-punktiks on PFS. Üheksakümmend kuus täiendavat patsienti said selles uuringus avapritiniibi pärast haiguse progresseerumist regorafeniibiga ravimise ajal (üleminek). Viimasel andmete esitamise kuupäeval, 9. märtsil 2020, oli uuringusse kaasatud PDGFRA D842V mutatsiooniga GIST patsientide ravi kestuse mediaan 8,9 kuud, mis annab mõned esialgsed võrreldavad ohutusandmed.

PDGFRA D842V mutatsioon

Kokku osales 38 patsienti, kellel oli mitteretseeritav või metastaatiline GIST PDGFRA D842V mutatsiooniga ja keda raviti avapritiniibi algannusega 300 mg või 400 mg üks kord ööpäevas. Uuringus NAVIGATOR vähendati 71%-l patsientidest, kellel oli mitteresetseeritav või metastaatiline GIST PDGFRA D842V mutatsiooniga, ravikuuri jooksul annust 200 mg või 100 mg-ni üks kord ööpäevas. Mediaanne aeg annuse vähendamiseni oli 12 nädalat. GIST-iga patsientidel pidi olema mitteretseeritav või metastaatiline haigus ja dokumenteeritud PDGFRA D842V mutatsioon, mis oli kindlaks tehtud kohapeal kättesaadava diagnostilise testi abil. 12 kuu möödudes jätkas avapritiniibi kasutamist 27 patsienti: 22% said 300 mg üks kord ööpäevas, 37% said 200 mg üks kord ööpäevas ja 41% said 100 mg üks kord ööpäevas.

Algtaseme demograafilised näitajad ja haiguse tunnused olid mediaanvanus 64 aastat (vahemik: 29 kuni 90 aastat), 66% mehed, 66% europiidest rassist, ECOG PS 0...2 (61% ja 5% patsientidest olid vastavalt ECOG staatusega 1 ja 2), 97%-l oli metastaatiline haigus, suurim sihtkahjustus oli > 5 cm 58%-l, 90%-l oli eelnev kirurgiline reseksioon ja türoosiinkinaasi inhibiitoritega läbiviidud eelnevate ravide mediaanarv 1 (vahemik: 0 kuni 5).

PDGFRA D842V mutatsiooni kandvate GIST patsientide uuringu BLU-285-1101 (NAVIGATOR) efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 6. Andmed tähistavad kõigi elus olevate PDGFRA D842V mutatsioonidega patsientide jälgimisperioodi mediaanset kestust 26 kuud, mediaanset üldist elulemust ei saavutatud 74% elus oleva patsiendiga. Mediaanne progressioonivaba elulemus oli 4 kuud. Tuumori radiograafilist vähenemist täheldati 98%-l patsientidest.

Tabel 6. Efektiivsuse tulemused PDGFRA D842V-mutatsiooniga GIST-iga patsientidel (uuring NAVIGATOR)

Efektiivsuse parameeter	N = 38
mRECIST 1.1 ORR¹, (%) (95% CI)	95 (82,3; 99,4)
CR	13
PR	82
DOR (kuud), mediaan (CI)	22,1 (14,1; NE)

Lühendid: CI = usaldusintervall (*confidence interval*); CR = täielik ravivastus (*complete response*); DOR = ravivastuse kestus (*duration of response*); mRECIST 1.1 = soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumid v1.1, mida on kohandatud patsientidele, kellel on mitteretseeritav või metastaatiline GIST; N = patsientide arv; NE = ei ole hinnatav (*not estimable*); ORR = üldine ravivastuse määr (*overall response rate*); PR = osaline ravivastus (*partial remission*)

¹ ORR on patsiendid, kellel on saavutatud CR või PR (CR + PR)

Algannustega 300 või 400 mg üks kord ööpäevas ravitud PDGFRA D842V-mutatsiooniga GIST-iga patsientidel oli ORR keskmiste radioloogiliste uuringute põhjal mRECIST v1.1 kriteeriumide alusel 95%.

Käimasoleva III faasi uuringu BLU-285-1303 (VOYAGER) esialgsed tulemused alarühmas, milles oli PDGFRA D842V mutatsioonidega 13 patsienti, neist 7 avapritiniibi rühmas ja 6 regorafeniibi rühmas, näitasid, et avapritiniibi rühma randomiseeritud PDGFRA D842V mutatsioonidega patsientidel ei olnud mediaanne progressioonivaba elulemus hinnatav (95% usaldusvahemik: 9,7; mittehinnatav) võrreldes 4,5 kuuga regorafeniibi (95% usaldusvahemik: 1,7; mittehinnatav).

Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosi kliinilised uuringud

Avapritiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises ühe ravirühmaga avatud II faasi uuringus BLU-285-2202 (PATHFINDER). Sobivate patsientide ECOG staatus pidi olema 0 kuni 3. Välja jäeti patsiendid, kellel oli kaasneva hematoloogilise kasvaja (nt ÄML) suur ja väga suur risk või müelodüsplastilise sündroomi suur risk, ning Philadelphia kromosoom-positiivsete pahaloomuliste kasvajatega patsiendid. Lubatud olid palliatiivseks ja toetavaks raviks mõeldud ravimid.

Keskkomisjoni hinnangu põhjal modifitseeritud IWG-MRT-ECNM-i kriteeriumitele vastavate hinnatava ravivastusega patsientide rühma arvati patsiendid, kellel oli kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosi diagnoos, kes olid saanud vähemalt ühe annuse avapritiniibi, kellele pärast uuringu algust oli tehtud vähemalt 2 luuüdi analüüsi ning kes olid uuringus osalenud vähemalt 24 nädalat või olid käinud uuringu lõpuvisiidil. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli keskkomisjoni hinnatav üldine ravivastuse määr modifitseeritud IWG-MRT-ECNM-i kriteeriumi kohta.

Uuringusse kaasatud 107-st patsiendist 67 olid eelnevalt saanud vähemalt ühte süsteemset ravi ning neid raviti algannusega 200 mg suu kaudu üks kord ööpäevas.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja hindamine põhines kokku 47-l kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendil, kes olid kaasatud uuringusse, olid modifitseeritud IWG-MRT-ECNM-i ravivastuse kriteeriumite järgi hinnatavad ja kes said eelnevalt vähemalt ühte süsteemset ravi ja avapritiniibi algannuses 200 mg üks kord ööpäevas; 78,7% patsientidest olid eelnevalt saanud midostauriini, 17,0% kladriibiini, 14,9% alfainterferooni, 10,6% hüdroksükarbamiidi ja 6,4% asatsitidiini. Kolmkümmend seitse (79%) 47-st kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendist, kes said eelnevalt vähemalt ühte süsteemset ravi ja avapritiniibi algannuses 200 mg, oli

ravikuuri ajal vaja annust vähendada üks või mitu korda; mediaanne aeg annuse vähendamiseni oli 6 nädalat. Uuringurühma karakteristikud olid järgmised: mediaanvanus 69 aastat (vahemik 31 kuni 86 aastat), 70% mehed, 92% euroopiidsest rassist, ECOG PS 0...3 (66% ja 34% patsientidest olid ECOG staatusega vastavalt 0...1 ja 2...3), ning 89%-l oli tuvastatav KIT D816V mutatsioon. Enne ravi alustamist avapritiniibiga oli luuüdi nuumrakulise infiltraadi mediaan 70%, trüptaasisisalduse mediaan seerumis oli 325 ng/ml ja KIT D816V mutantalleeli fraktsiooni (MAF) mediaan 26,2%.

Tabelis 7 on kokku võetud efektiivsustulemused uuringusse kaasatud kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel, kes said eelnevalt vähemalt ühte süsteemset ravi ja avapritiniibi algannuses 200 mg üks kord ööpäevas ning kelle järelkontrolli mediaanne aeg oli 12 kuud.

Tabel 7. Uuringu PATHFINDER efektiivsustulemused kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel, kes said eelnevalt vähemalt ühte süsteemset ravi

Efektiivsusnäitaja	Kokku	Agressiivne süsteemne mastotsütoos	Süsteemne mastotsütoos koos kaasneva hematoloogilise kasvajaga	Nuumrakk-leukeemia
ORR¹ modifitseeritud IWG-MRT-ECNM-i järgi, n (%) (95% usaldusvahemik)	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)
Vastus muudetud IWG-MRT-ECNM-kategooria kohta, 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 (kuud), mediaan (95% usaldusvahemik)	N = 28 NR (NE, NE)	N = 5 NR (NE, NE)	N = 9 NR (NE, NE)	N = 4 NR (NE, NE)
DOR-i määr 12. kuul, %	100.0	100.0	100.0	100,0
DOR-i määr 24. kuul, %	85.6	NE	83.3	NE
Aeg ravivastuseni (kuud), mediaan (min, max)	N = 28 1.9 (0.5; 12.2)	N = 5 2.3 (1.8; 5.5)	N = 19 1.9 (0.5; 5.5)	N = 4 3,6 (1.7; 12.2)
Aeg CR-i/CRh-ni (kuud), mediaan (min, max)	N = 5 3.7 (1.8; 14.8)	N = 2 2.8 (1.8; 3.7)	N = 3 5.6 (1.8; 14.8)	N = 0 NE

Lühendid: CI = kliiniline paranemine (*clinical improvement*); CR = täielik remissioon (*complete remission*); CRh = täielik remissioon koos perifeerse verepildi osalise taastumisega (*complete remission with partial recovery of peripheral blood counts*); DOR = ravivastuse kestus (*duration of response*); NE = ei ole hinnatav (*not estimable*); NR = ei saavutatud (*not reached*); ORR = üldine ravivastuse määr (*overall response rate*); PR = osaline remissioon (*partial remission*)

¹ ORR modifitseeritud IWG-MRT-ECNM-i järgi on määratletud kui patsiendid, kes saavutasid mõne järgmistest: CR, CRh, PR või CI (CR + CRh + PR+CI)

² Hinnatud Kaplani-Meieri analüüsiga

Patsientide seas, keda pärast vähemalt ühte eelnevat süsteemset ravi raviti avapritiniibi algannusega 200 mg üks kord ööpäevas, vähenes 83,1%-l patsientidest luuüdi nuumrakkude sisaldus $\geq 50\%$, seejuures saavutas 58,5% patsientidest luuüdi nuumrakkude kogumite täieliku elimineerumise; 88,1%-l patsientidest vähenes seerumi trüptaasisisaldus $\geq 50\%$, 49,3%-l vähenes seerumi trüptaasisisaldus < 20 ng/ml; 68,7% patsientidest vähenes KIT D816V MAF veres $\geq 50\%$ ja 60,0%-l patsientidest vähenes põrna suurus ravieelsega võrreldes $\geq 35\%$.

Toetavas mitmekeskeskuselises, ühe ravirühmaga avatud I faasi uuringus BLU-285-2101 (EXPLORER) oli ORR mIWG-MRT-ECNM-i kriteeriumite järgi 73% (95% usaldusvahemik: 39,0; 94,0) 11-l kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendil, kes said vähemalt ühte eelnevat süsteemset ravi ja kelle avapritiniibi algannus oli 200 mg üks kord ööpäevas.

Indolentse süsteemse mastotsütoosi kliinilised uuringud

Avapritiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati uuringus BLU-285-2203 (PIONEER), mis oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga kolmeosaline uuring mõõdukate kuni raskete sümptomitega indolentse süsteemse mastotsütoosiga täiskasvanud patsientidel, kellel parima toetava raviga ei olnud haigus piisavalt kontrolli all. 2. osas (keskne osa) olid patsiendid randomiseeritud saama avapritiniibi soovitatavat annust 25 mg suu kaudu üks kord ööpäevas koos parima toetava raviga (141 patsienti) *versus* platseebot koos parima toetava raviga (71 patsienti). Uuringu randomiseeritud osa moodustas 24-nädalane periood. Uuringu BLU-285-2203 3. osa on pooleli.

2. osa esmane tulemusnäitaja oli sümptomite punktisumma (*total symptom score*, TSS) keskmine muutus ravieelsest 24. nädalaks, hinnatuna indolentse süsteemse mastotsütoosi sümptomite hindamise vormi (*ISM Symptom Assessment Form*, ISM-SAF) abil. ISM-SAF on patsiendi hinnatava ravitulemuse mõõdik, spetsiaalselt indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientide sümptomite hindamiseks väljatöötatud 12-punktiline küsimustik. Patsiendi hinnatud indolentse süsteemse mastotsütoosi 11 sümptomi (luuvalu, kõhuvalu, iiveldus, laigud, sügelus, õhetus, väsimus, pearinglus, ajuhämu, peavalu, kõhulahtisus) raskuse punktid (0 = puudub, 10 = tugevaim, mida on võimalik ette kujutada) liidetakse ja saadakse sümptomite punktisumma (vahemik 0 kuni 110); suurem punktisumma näitab suuremat sümptomikoormust. Küsimustiku 12. punktiga hinnatakse kõhulahtisuse episoodide arvu.

Uuringu eesmärgil pidi kaasatavate patsientide sümptomite punktisumma sõelumisel olema 28 või suurem. Patsientidel pidi olema ebaõnnestunud ühe või mitme uuringuravieelse sümptomi leevendamine vähemalt kahe sümptomaatilise ravimiga, sealhulgas, aga mitte ainult: H₁-antihistamiinid, H₂-antihistamiinid, prootonpumba inhibiitorid, leukotrieeni inhibiitorid, kromolüünnaatrium, kortikosteroidid või omalizumab.

Lisaks oli efektiivsuse peamine patsiendi hinnatud teisene tulemusnäitaja avapritiniibiga ravitud patsientide osakaal, kes saavutasid 24. nädalaks platseeboga võrreldes sümptomite punktisumma $\geq 50\%$ ja $\geq 30\%$ vähenemise algväärtustest. Efektiivsuse peamise teisese tulemusnäitajana teatati ka nuumrakulise koormuse objektiivsetest väärtustest ja see sisaldas patsientide osakaalu, kellel 24. nädalaks olid trüptaas seerumis, perifeerse vere KIT D816V alleeli fraktsioon ja nuumrakkude sisaldus luuüdis algväärtustega võrreldes vähenenud $\geq 50\%$.

Uuringurühma karakteristikud olid järgmised: mediaanvanus 51 aastat (vahemik: 18 kuni 79 aastat), 73% naised, 80% europiidid, ning 94%-l oli KIT D816V mutatsioon. Uuringueelne keskmine sümptomite punktisumma oli 50,93 (vahemik: 12,1 kuni 104,4), seerumi trüptaasisisalduse mediaanväärtus oli 39,20 ng/ml (vahemik: 3,6 kuni 501,6 ng/ml), KIT D816V mutantalleeli fraktsiooni mediaan oli ddPCR-analüüsi (*digital-droplet polymerase chain reaction*, ddPCR) järgi 0,32% ning luuüdi nuumrakulise infiltraadi mediaan 7%.

Enamik (99,5%) patsientidest said enne uuringu algust samaaegset parimat toetavat ravi (mediaan 3 ravi). Kõige sagedamini kasutatavad ravimid olid H₁-antihistamiinid (98,1%), H₂-antihistamiinid (66%), leukotrieeni inhibiitorid (34,9%) ja kromolüünnaatrium (32,1%).

Ravi avapritiniibiga tekitas efektiivsuse kõigi esmaste ja teiseste tulemusnäitajate osas platseeboga võrreldes statistiliselt olulise paranemise, nagu on kokkuvõtlikult näidatud tabelis 8.

Tabel 8. ISM-SAF-i sümptomite punktisumma ja nuumrakulise koormuse väärtuste vähenemine indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidel uuringu PIONEER 24. nädalaks

Efektiivsuse näitaja	AYVAKYT (25 mg üks kord ööpäevas) + parim toetav ravi N = 141	Platseebo + parim toetav ravi N = 71	Ühepoolne p-väärtus
ISM-SAF-i sümptomite punktisumma (TSS)			
Keskmine TSS-i muutus			
Muutus võrreldes algväärtusega (95% CI)	-15,58 (-18,61; -12,55)	-9,15 (-13,12; -5,18)	0,003
Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)	-6,43* (-10,90; -1,96)		
Patsientide %, kes saavutasid TSS-i ≥ 50% vähenemise (95% CI)	25 (17,9; 32,8)	10 (4,1; 19,3)	0,005
Patsientide %, kes saavutasid TSS-i ≥ 30% vähenemise (95% CI)	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
Nuumrakulise koormuse väärtused			
Patsientide %, kes saavutasid seerumi trüptaasi ≥ 50% vähenemise (95% CI)	N = 141 54 (45,3; 62,3)	N = 71 0 (0,0; 5,1)	< 0,0001
Patsientide %, kes saavutasid perifeerse vere KIT D816V alleeli fraktsiooni ≥ 50% vähenemise või mittemääratavuse (95% CI)	N = 118 68 (58,6; 76,1)	N = 63 6 (1,8; 15,5)	< 0,0001
Patsientide %, kes saavutasid luuüdi nuumrakkude ≥ 50% vähenemise või kogumite puudumise (95% CI)	N = 106 53 (42,9; 62,6)	N = 57 23 (12,7; 35,8)	< 0,0001

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); ISM-SAF = indolentse süsteemse mastotsütoosi sümptomite hindamise vorm (*indolent systemic mastocytosis symptom assessment form*);

TSS = sümptomite punktisumma (*total symptom score*)

* Sümptomite punktisumma vähenemine on küsimustikus ISM-SAF sisalduvate kõigi üksiksümptomite keskmise vähenemise tulemus.

Avapritiniibi pikaajalist efektiivsust hinnatakse uuringu PIONEER avatud jätku-uuringus patsientidel, kes saavad 25 mg avapritiniibi (3. osa). Uuringus PIONEER läks 2. osast 3. ossa üle kokku 201 patsienti. Uuringu 2. osas avapritiniibiga ravitud patsiendid teatasid sümptomite punktisumma paranemisest aja jooksul kuni ligikaudu 48. ravinädalani (3. osa C7D1), sümptomite punktisumma keskmine muutus võrreldes algväärtustega oli -18,05 punkti (95% usaldusvahemik: -21,55; -14,56). 2. osas platseebot saanud patsiendid, kes said 3. osas avapritiniibi, teatasid esimese 24 ravinädala (3. osa C7D1) jooksul olulisest täiendavast sümptomite punktisumma vähenemisest; sümptomite punktisumma keskmine kogumuutus võrreldes algväärtustega oli -19,71 punkti (95% usaldusvahemik: -24,32; -15,11), sealhulgas ka 10,78-punktiline vähenemine võrreldes vahetult enne avapritiniibile üleminekut hinnatud 3. osa algväärtustega.

Eakad patsiendid

Mitteresetseeritav või metastaatiline GIST

42% patsientidest, kes said uuringus NAVIGATOR AYVAKYT'i algannusega 300 mg ja 400 mg üks kord ööpäevas, olid 65-aastased või vanemad. Võrreldes nooremate patsientidega ei täheldatud efektiivsuses üldisi erinevusi. 75-aastastel ja vanematel patsientidel on avapritiniibi kasutamise kohta vaid piiratud arv andmeid (8% (3 patsienti 38-st)).

Kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos

Uuringus PATHFINDER osalenud patsientidest, kes said AYVAKYT'i algannuses 200 mg ja kes olid eelnevalt saanud vähemalt ühte süsteemset ravi, oli 64% 65-aastased või vanemad, 21% 75-aastased ja vanemad. Üldisi erinevusi efektiivsuses ei täheldatud $\geq$ 65-aastaste ja $<$ 65-aastaste patsientide vahel.

Indolentne süsteemne mastotsütoos

Indolentse süsteemse mastotsütoosiga 141 patsiendist, kes said uuringu PIONEER 2. osas (keskne osa) AYVAKYT'i, olid 9 patsienti (6%) 65-aastased või vanemad ja 1 patsient ($<$ 1%) 75-aastane või vanem. Üle 84 aasta vanuseid patsiente ei kaasatud. Üldisi efektiivsuse olulisi erinevusi $\geq$ 65-aastaste patsientide ja $<$ 65-aastaste patsientide vahel ei täheldatud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama AYVAKYT'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta KIT või PDGFRA mutatsiooniga retsidiveerunud/refraktaarse soliidtuumori näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama AYVAKYT'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta mastotsütoosi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast avapritiniibi üks kord ööpäevas manustamist saavutati tasakaalukontsentratsioon 15 päevaga.

Mitteresetseeritav või metastaatiline GIST (annus 300 mg üks kord ööpäevas)

Pärast avapritiniibi ühekordse ja korduva annuse manustamist oli avapritiniibi süsteemne ekspositsioon mitteresetseeritava või metastaatilise GIST-iga patsientidel proportsionaalne annusega vahemikus 30 kuni 400 mg üks kord ööpäevas. Tasakaaluseisundi geomeetrilise keskmise (CV%) maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) ja kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ($AUC_{0-\tau}$) oli avapritiniibi annusega 300 mg üks kord ööpäevas vastavalt 813 ng/ml (52%) ja 15 400 h•ng/ml (48%). Geomeetriline keskmine akumulatsiooni suhe pärast korduvat manustamist oli 3,1 kuni 4,6.

Kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos (annus 200 mg üks kord ööpäevas)

Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel suurenesid avapritiniibi tasakaaluseisundi $C_{\max}$ ja AUC annusevahemikus 30 mg kuni 400 mg üks kord ööpäevas proportsionaalselt. Avapritiniibi tasakaaluseisundi geomeetriline keskmine (CV%) $C_{\max}$ ja AUC₀₋₂₄ annusega 200 mg üks kord ööpäevas olid vastavalt 377 ng/ml (62%) ja 6600 h•ng/ml (54%). Geomeetriline keskmine akumulatsiooni suhe pärast korduvat manustamist (30...400 mg) oli 2,6 kuni 5,8.

Indolentne süsteemne mastotsütoos (annus 25 mg üks kord ööpäevas)

Indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidel suurenesid avapritiniibi $C_{\max}$ ja AUC annusevahemikus 25 mg kuni 100 mg üks kord ööpäevas proportsionaalselt. Avapritiniibi tasakaaluseisundi geomeetriline keskmine (CV%) $C_{\max}$ ja AUC₀₋₂₄ annusega 25 mg üks kord ööpäevas olid vastavalt 70,2 ng/ml (47,8%) ja 1330 h•ng/ml (49,5%). Geomeetriline keskmine akumulatsiooni suhe pärast korduvat manustamist oli 3,59.

Imendumine

Pärast avapritiniibi ühekordsete suukaudsete annuste 25 kuni 400 mg manustamist on mediaanne aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni ($T_{\max}$) vahemikus 2 kuni 4 tundi pärast annustamist. Absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks määratud. Avapritiniibi hinnanguline populatsiooni keskmine suukaudne biosaadavus GIST-iga ja kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel on vastavalt 16% ja 47% väiksem, kui indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidel.

Toidu mõju

Avapritiniibi $C_{\max}$ ja AUC_{inf} tõusis tervetel isikutel pärast kõrge rasvasisaldusega söögikorda (ligikaudu 909 kcal, 58 g süsivesikuid, 56 g rasva ja 43 g valku) vastavalt 59% ja 29% võrreldes $C_{\max}$ ja AUC_{inf} väärtustega pärast öösel tühja kõhuga olemist.

Jaotumine

Avapritiniib seondub 98,8% ulatuses inimese plasmavalkudega *in vitro* ja seondumine ei sõltu kontsentratsioonist. Vere/plasma suhe oli 0,95. Avapritiniibi hinnanguline populatsiooni näiline tsentraalne jaotusruumala (Vc/F) mediaanse rasvata kehamaassi (*lean body weight*, LBW) 54 kg korral on 971 l. Vc/F-i indiviididevaheline varieeruvus on 50,1%

Biotransformatsioon

In vitro uuringud näitasid, et avapritiniibi oksüdatiivset metabolismi vahendavad peamiselt CYP3A4, CYP3A5 ja vähesel määral CYP2C9. CYP2C9 ja CYP3A suhteline panus *in vitro* avapritiniibi metabolismi oli vastavalt 15,1% ja 84,9%. Glükuroniiidi M690 moodustumist katalüüsib põhiliselt UGT1A3.

Pärast ligikaudu 310 mg (~ 100 µCi) ühekordse [¹⁴C] avapritiniibi annuse manustamist tervetele isikutele olid peamised metaboolsed rajad oksüdatsioon, glükuronisatsioon, oksüdatiivne deaminatsioon ja N-dealküülimine. Põhilised ringlevad radioaktiivsed komponendid olid muutumatul kujul avapritiniib (49%) ja metaboliidid, M690 (hüdroksüglükuroniid; 35%) ja M499 (oksüdatiivne deaminatsioon; 14%). Pärast avapritiniibi 300 mg üks kord ööpäevas suukaudset manustamist patsientidele on M499, BLU111207 ja BLU111208 konstitutiivsete enantiomeeride püsiseisundi AUC ligikaudu 35% ja 42% avapritiniibi AUC-st. Annusega 25 mg üks kord ööpäevas oli BLU111207 ja BLU111208 puhul metaboliidi ja lähteaine suhe vastavalt 10,3% ja 17,5%. Võrreldes avapritiniibiga (IC₅₀ = 4 nM) on enantiomeerid BLU111207 (IC₅₀ = 41,8 nM) ja BLU111208 (IC₅₀ = 12,4 nM) KIT D816V suhtes *in vitro* vastavalt 10,5 ja 3,1 korda vähem tõhusad.

In vitro uuringud näitasid, et avapritiniib on CYP3A4 otsene inhibiitor ja ajast sõltuv CYP3A4 inhibiitor kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides (vt lõik 4.5). *In vitro* uuringus ei pärssinud avapritiniib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6.

In vitro uuringus indutseeris avapritiniib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides CYP3A-d (vt lõik 4.5). *In vitro* uuringus ei indutseerinud avapritiniib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides CYP1A2 ega CYP2B6.

Eritumine

Pärast AYVAKYT'i ühekordseid annuseid GIST-iga, kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga ja indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidele oli avapritiniibi keskmine eritumise poolväärtusaeg plasmas vastavalt 32...57 tundi, 20...39 tundi ja 38...45 tundi.

Avapritiniibi populatsiooni hinnanguline keskmine näiline kliirens (CL/F) on 16 l/h. Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel oli ajast sõltuv avapritiniibi CL/F 9. päeval GIST-i ja indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidega võrreldes vähenenud 39,4%-ni. Indiviididevaheline CL/F-i väärtuse erinevus on 44,4%.

Pärast ühekordset ligikaudu 310 mg (~100 µCi) [¹⁴C] avapritiniibi suukaudset manustamist tervetele isikutele eritus 70% radioaktiivsest annusest väljaheitega ja 18% eritus uriiniga. Manustatud radioaktiivsest annusest eritus avapritiniib muutumatul kujul väljaheite ja uriiniga vastavalt 11% ja 0,23%.

Avapritiniibi toime transportvalkudele

In vitro ei ole avapritiniib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K ja BSEP substraat.

Avapritiniib on P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K ja BSEP inhibiitor *in vitro* (vt lõik 4.5). *In vitro* ei pärssinud avapritiniib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ega OCT2.

Maohapet redutseerivad toimeained

Ravimite koostoime kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud. Nii populatsiooni kui ka mittekompartmentaalsete farmakokineetiliste analüüside põhjal ei ole maohapet redutseerivate ainete mõju avapritiniibi biosaadavusele kliiniliselt oluline.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitavad, et vanus (18...90 aastat), kehakaal (40...156 kg), sugu ja albumiini kontsentratsioon ei mõjuta avapritiniibi ekspositsiooni. Prootonpumba inhibiitorite (PPI) samaaegne kasutamine biosaadavusele (F) ja väike kehakaal näilisele keskele jaotusruumale (V_c/F) tuvastati kui statistiliselt olulised kovariaadid, mis mõjutavad avapritiniibi ekspositsiooni. Väike kehakaal (30 kg kuni 80 kg) avaldas tagasihoidlikku mõju C_{max}-ile tasakaaluseisundi korral (+/- 5%), samas kui prootonpumba inhibiitorite (PPI) samaaegne kasutamine viis AUC-i ja C_{max}-i vähenemiseni ~19% võrra. Need väikesed mõjud ekspositsioonile ei ole kliiniliselt olulised, arvestades PK varieeruvust (> 40% CV), ning eeldatavasti ei mõjuta efektiivsust ega ohutust. Rassil ei leitud olulist mõju avapritiniibi farmakokineetikale, kuigi mustanahalistest (N = 27) ja asiaatidest (N = 26) uuringus osalejate väike arv piirab rassi kohta tehtavaid järeldusi.

Maksakahjustus

Kuna eliminatsioon maksas on avapritiniibi peamine eritumise viis, võib maksakahjustus põhjustada avapritiniibi kontsentratsiooni suurenemist plasmas. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli avapritiniibi ekspositsioon sarnane 72-l kerge maksakahjustusega patsiendil (üldbilirubiin normi ülemise piirväärtuse raames [ULN] ja ASAT > ULN või üldbilirubiini sisaldus > 1...1,5 korda ULN ja mis tahes ASAT), 13-l mõõduka maksakahjustusega patsiendil (üldbilirubiini sisaldus > 1,5...3,0 korda ULN ja mis tahes ASAT) ning 402-l normaalse maksafunktsiooniga patsiendil (üldbilirubiin ja ASAT ULNi piires). Kliinilises uuringus, milles uuriti raske maksakahjustuse mõju avapritiniibi farmakokineetikale pärast 100 mg avapritiniibi ühekordse suukaudse annuse

manustamist, oli raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) uuringus osalejatel keskmine seondumata AUC 61% suurem kui samade näitajatega normaalse maksafunktsiooniga tervetel uuringus osalejatel. Raske maksakahjustusega patsientidel on soovitatav kasutada väiksemat algannust (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli avapritiniibi ekspositsioon sarnane 136-l kerge neerukahjustusega patsiendil (CLcr 60...89 ml/min), 52-l mõõduka neerukahjustusega patsiendil (CLcr 30...59 ml/min) ja 298-l normaalse neerufunktsiooniga patsiendil (CLcr $\geq$ 90 ml/min), mis viitab sellele, et kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Avapritiniibi farmakokineetikat raske neerukahjustusega (CLcr 15...29 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega (CLcr < 15 ml/min) patsientidel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringud

Koertel tekkis pea- ja seljaaju hemorraagia annustega, mis olid 15 mg/kg ööpäevas või suuremad (AUC järgi ligikaudu 9,0, 1,8 ja 0,8 korda suuremad kui ekspositsioon inimesel vastavalt annustega 25 mg, 200 mg ja 300 mg üks kord ööpäevas) ning koertel tekkis peaaegu soonpõimiku turse annustega, mis olid 7,5 mg/kg ööpäevas või suuremad (ligikaudu 4,7, 1,0 ja 0,4 kordne ekspositsioon AUC järgi inimesel kliinilise annusega vastavalt 25 mg, 200 mg ja 300 mg üks kord ööpäevas. Rottidel ilmnesid krambid, mis olid potentsiaalselt sekundaarsed Nav 1.2 pärssimise suhtes süsteemse ekspositsiooniga, mis on $\geq$ 96, 12 ja $\geq$ 8 korda kõrgem kui patsientide ekspositsioon kliinilise annusega 300 mg üks kord ööpäevas.

Rottidega tehtud 6-kuulises korduvtoksilisuse uuringus ilmnes rottidel annustega, mis olid 3 mg/kg ööpäevas või suuremad ning ekspositsioonipiirid AUC järgi 15, 3 ja 1,3 korda suuremad kui inimesel vastavalt annustega 25 mg, 200 mg ja 300 mg, munasarja kollaskeha hemorraagiline ja tsüstiline degeneratsioon ning vaginaalne mutsifikatsioon. Koertega tehtud 9-kuulises korduvtoksilisuse uuringus täheldati suurima katsetatud annusega (5 mg/kg ööpäevas, mis on AUC järgi 5,7-, 1,2- ja < 1-kordne ekspositsioon inimesel vastavalt annustega 25 mg, 200 mg ja 300 mg) hüpospermatogeneesi (3/4 isasloomadest).

Genotoksilisus/kantserogeensus

Avapritiniib ei olnud mutageenne *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni testis (Amesi test). See oli positiivne *in vitro* kromosoomaberratsiooni testis inimese kasvatatud perifeerse vere lümfotsüütides, kuid negatiivne nii roti luuüdi mikrotuuma testis ja kromosoomikahjustuste uuringul maksa geelelektroforeesil ning seega üldiselt mitte genotoksiline. Avapritiniibi kartsinogeenset potentsiaali hinnati 6-kuulises transgeensete hiirte uuringus, kus ööpäevaste annustega 10 ja 20 mg/kg täheldati suurema tekkesagedusega tüümuse kortikaalse tsellulaarsuse vähenemist. Avapritiniibi pikaajaline kartsinogeensus uuring on pooleli.

Reproduktiivtoksilisus ja toksiline mõju arengule

Rottidel viidi läbi spetsiaalne kombineeritud isaste ja emaste viljakuse ja varase embrüonaalse arengu uuring suukaudsete avapritiniibi annustega isasloomadel 3, 10 ja 30 mg/kg ööpäevas ning emasloomadel 3, 10 ja 20 mg/kg ööpäevas. Selles uuringus kasutatud suurimate annuste (100,8 ja 62,6 korda suuremad kui ekspositsioon (AUC) inimesel annusega 25 mg; 20,3 ja 9,5 korda suuremad kui ekspositsioon (AUC) inimesel annusega 200 mg ning 8,7 ja 4,1 korda suuremad kui ekspositsioon (AUC) inimesel annusega 300 mg) korral ei täheldatud otsest kahjulikku toimet isas- ega emasloomade viljakusele.

Avapritiniib jaotus seemnevedelikku kuni 0,1-kordses kontsentratsioonis võrreldes sellega, mis tekib inimplasmas 25 mg annuse korral. Ekspositsioonipiirides, mis olid 15, 3 ja 1,3 korda suuremad kui ekspositsioon (AUC) inimesel vastavalt annustega 25 mg, 200 mg ja 300 mg, sagesid emasrottidel embrüote implantatsioonieelne hukkumine ja varased resorbeerumised. Isasrottidel, kellele manustati avapritiniibi annustes, mis tekitas 7- ja 30-, 1- ja 5- ning 0,6- ja 3-kordse ekspositsiooni võrreldes

vastavalt 25 mg, 200 mg ja 300 mg annusega inimesel, täheldati seemnerakkude tekke ja munandite suhtelise massi vähenemist.

Embrüofetaalse arengutoksilisuse uuringus rottidel ilmnas avapritiniibil embrüotoksiline ja teratogeenne toime (loote massi ja elujõulisuse vähenemine ning vistseraalsete ja luustiku väärearengute suurenemine). Rottidel oli avapritiniibi suukaudne manustamine organogeneesi perioodil teratogeenne ja embrüotoksiline ekspositsioonide juures, mis olid ligikaudu 31,4, 6,3 ja 2,7 korda suuremad kui ekspositsioon (AUC) inimesel annustega vastavalt 25 mg, 200 mg ja 300 mg.

Fototoksilisuse uuringud

In vitro fototoksilisuse uuringud 3T3 hiire fibroblastidega, samuti fototoksilisuse uuring pigmenteerunud rottidega näitasid, et avapritiniibil on kerge fototoksilisuse potentsiaal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos
Kopovidoon
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Talk
Makrogool 3350
Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)

Trüki värv (*ainult 100 mg, 200 mg ja 300 mg õhukese polümeerikattega tablettidel*)

Šellaki glasuur 45% (20% ulatuses esterdatud) etanoolis
Briljantsinine FCF (E133)
Titaandioksiid (E171)
Must raudoksiid (E172)
Propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel lastekindla (polüpropüleenist) korgiga, fooliumist isoleerkihi (paberimassiga vooderdatud ja kuumtihendatud foolium) ja desikandi mahutiga.

Igas pakis on pudel 30 õhukese polümeerikattega tabletiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

AYVAKYT 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
EU/1/20/1473/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. september 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. juuli 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Avapritiniibi ohutuse ja efektiivsuse täiendavaks kinnitamiseks PDGFRA D842V mutatsiooni kandvate mittereserveeritava või metastaatilise GIST-iga täiskasvanud patsientide ravis peab müügiiloa hoidja esitama ohutuse ja efektiivsuse vaatlusuuringu tulemused patsientidel, kellel on PDGFRA D842V mutatsiooniga mitteresetseeritav või metastaatiline GIST.	I kv 2027

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND 25 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AYVAKYT 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
avapritiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg avapritiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Ärge neelake pudelis leiduvat desikandi mahutit alla.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1473/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AYVAKYT 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT – 25 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AYVAKYT 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
avapritiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg avapritiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Ärge neelake pudelis leiduvat desikandi mahutit alla.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1473/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÕTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND 50 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AYVAKYT 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
avapritiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg avapritiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Ärge neelake pudelis leiduvat desikandi mahutit alla.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1473/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AYVAKYT 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT – 50 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AYVAKYT 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
avapritiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg avapritiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Ärge neelake pudelis leiduvat desikandi mahutit alla.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1473/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND 100 MG ÕHUKESE POLÜMEERKATTEGA TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AYVAKYT 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
avapritiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg avapritiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Ärge neelake pudelis leiduvat desikandi mahutit alla.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1473/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AYVAKYT 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT – 100 MG ÕHUKESE POLÜMEERKATTEGA TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AYVAKYT 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
avapritiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg avapritiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Ärge neelake pudelis leiduvat desikandi mahutit alla.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1473/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND 200 MG ÕHUKESE POLÜMEERKATTEGA TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AYVAKYT 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
avapritiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg avapritiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Ärge neelake pudelis leiduvat desikandi mahutit alla.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1473/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AYVAKYT 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT – 200 MG ÕHUKESE POLÜMEERKATTEGA TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AYVAKYT 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
avapritiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg avapritiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Ärge neelake pudelis leiduvat desikandi mahutit alla.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1473/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND 300 MG ÕHUKESE POLÜMEERKATTEGA TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AYVAKYT 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
avapritiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg avapritiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Ärge neelake pudelis leiduvat desikandi mahutit alla.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1473/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AYVAKYT 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT – 300 MG ÕHUKESE POLÜMEERKATTEGA TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AYVAKYT 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
avapritiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg avapritiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Ärge neelake pudelis leiduvat desikandi mahutit alla.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1473/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

AYVAKYT 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid avapritiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on AYVAKYT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne AYVAKYT'i võtmist
3. Kuidas AYVAKYT'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas AYVAKYT'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on AYVAKYT ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on AYVAKYT

AYVAKYT on ravim, mis sisaldab toimeainena avapritiniibi.

Milleks AYVAKYT'i kasutatakse

AYVAKYT'i kasutatakse täiskasvanutel agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi koos kaasneva hematoloogilise kasvajaga või nuumrakkleukeemia raviks pärast vähemalt ühte süsteemset ravi. Need on haigused, mille korral organism toodab liiga palju ühte tüüpi valgeliblesid ehk nuumrakke. Sümptomid tekivad siis, kui organismi eri elunditesse, nagu maksa, luuüdisse või põrna, tungib liiga palju nuumrakke. Nuumrakkudest vabanevad ka ained, näiteks histamiin, mis põhjustavad teil esineda võivaid mitmesuguseid üldisi sümptomeid, samuti haaratud elundite kahjustusi.

Agressiivset süsteemset mastotsütoosi, süsteemset mastotsütoosi koos kaasneva hematoloogilise kasvajaga ja nuumrakkleukeemiat nimetatakse ühise nimetusega „kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos“;

AYVAKYT'i kasutatakse ka mõõdukate kuni raskete sümptomitega indolentse süsteemse mastotsütoosi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel sümptomaatilise raviga ei ole saavutatud piisavat kontrolli. See on haigus, mille korral organismis on rohkesti ebanormaalseid nuumrakke. Nuumrakud on valgelibled, mis osalevad allergiliste reaktsioonide tekkes. Neid rakke võib leiduda igas kehakoes, aga sagedamini on neid nahas, soolestikus ja luuüdis. Need ebanormaalsed nuumrakud võivad põhjustada selliseid sümptomeid nagu rasked allergilised reaktsioonid, kõhulahtisus, lööve ja mõtlemisraskused.

Kuidas AYVAKYT toimib

AYVAKYT takistab kehas valkude rühma kinaaside aktiivsust. Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga ja indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientide nuumrakkudes või vähki

moodustavates rakkudes on tavaliselt toimunud muutused (mutatsioonid) spetsiifiliste kinaaside tootmises osalevates geenides, mis on seotud nende rakkude kasvu ja levimisega.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas AYVAKYT toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne AYVAKYT'i võtmist

AYVAKYT'i ei tohi võtta

- kui olete avapritiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne AYVAKYT'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- **kui teil on viimasel aastal olnud veresoonte aneurüsm** (veresoonte seina laienemine ja nõrgenemine) või **ajuverejooks**;
- **kui teil on vähe trombotsüüte (vereliistakuid)**;
- **kui võtate ravimit, mis trombid ennetamiseks verd vedeldavad, näiteks varfariin või fenprokumoon.**

Ravimi puhul on vaja olla eriliselt ettevaatlik:

- teil võivad tekkida sellised sümptomid nagu **tugev peavalu, nägemisprobleemid, suur unisus või suur nõrkus ühes kehapooles (aju verejooksu sümptomid)**. Nende ilmnemise korral pöörduge kohe arsti poole ja katkestage ajutiselt ravi. Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendil hindab arst enne avapritiniibi ravi alustamist trombotsüütide arvu ja kontrollib seda vajadusel ka ravi ajal.
- Ravi selle ravimiga võib kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel põhjustada **suuremat verejooksu ohtu**. Avapritiniib võib põhjustada seedesüsteemi, näiteks mao, pärasoole või soole verejooksu. Rääkige oma arstile, kui teil on olnud verejooksuprobleeme. Enne avapritiniibi võtmise alustamist võib arst otsustada teha teile vereanalüüse. Pöörduge viivitamata arsti poole, kui teil tekivad järgmised sümptomid: veri väljaheites või must väljaheide, kõhuvalu, vere köhimine/oksendamine.
- Teil võib tekkida ka **mälukaotus, muutused mälus või segasustunne (kognitiivse häire sümptomid)**. Avapritiniib võib mõnikord muuta seda, kuidas te mõtlete ja kuidas mäletate infot. Pöörduge oma arsti poole nende sümptomite ilmnemisel või kui mõni pereliige, hooldaja või keegi teine, kes teid tunneb, märkab, et unustate või olete segaduses.
- Ravi ajal selle ravimiga rääkige kohe oma arstile, **kui olete väga kiiresti kaalus juurde võtnud, kui teil tekivad näo või jäsemete turse, hingamisraskused või esineb hingeldus**. See ravim võib põhjustada teie kehas vedelikupeetust (kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel võib tekkida tugev vedelikupeetus).
- Avapritiniib võib põhjustada **südame rütmihäireid**. Avapritiniibiga ravimise ajal võib arst teha uuringuid nende probleemide hindamiseks. Rääkige oma arstile, kui teil on selle ravimi kasutamise ajal pearinglus, nõrkus või teil on ebanormaalsed südamelöögid.
- Kui teil on kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos, siis võivad teil tekkida **tõsised mao- ja sooleprobleemid (kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine)**. Nende sümptomite ilmnemisel pöörduge viivitamata arsti poole.
- Te võite selle ravimi võtmise ajal muutuda **päikese suhtes tundlikumaks**. Oluline on katta päikesele avatud nahapiirkondi ja kasutada kõrge kaitsefaktoriga (SPF) päikesekaitsetooteid.

Kui teil on kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos, siis teeb arst teile avapritiniibi võtmise ajal regulaarselt vereanalüüse ja kaalub teid regulaarselt.

Lisateavet vt lõik 4.

Lapsed ja noorukid

AYVAKYT'i kasutamist lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud. Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele või noorukitele.

Muud ravimid ja AYVAKYT

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. AYVAKYT võib mõjutada teiste ravimite toimimist ja mõned muud ravimid võivad mõjutada selle ravimi toimet.

Öelge oma arstile või apteekrile enne AYVAKYT'i võtmist, kui võtate mõnda ravimit järgmistest:

Järgmised ravimid võivad tugevdada avapritiniibi toimet ja suurendada selle kõrvaltoimeid:

- botsepreviir – kasutatakse C-hepatiidi raviks;
- kobitsistaat, indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir – kasutatakse HIV-infektsiooni/AIDSi raviks;
- klaritromütsiin, erütromütsiin, telitromütsiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool – kasutatakse tõsiste seeninfektsioonide raviks;
- konivaptaan – vere madala naatriumisisalduse (hüponatreemia) raviks.

Järgmised ravimid võivad avapritiniibi toimet vähendada:

- rifampitsiin – kasutatakse tuberkuloosi ja mõnede teiste bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- karbamasepiin, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon, fenobarbitaal – kasutatakse epilepsia raviks;
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) – taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- bosentaan – kasutatakse kõrge vererõhu raviks;
- efavirens ja etraviriin – kasutatakse HIV-infektsiooni/AIDSi raviks;
- modafiniil – kasutatakse unehäirete raviks;
- dabrafeniib – kasutatakse teatud vähivormide raviks;
- naftsilliin – kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- deksametasoon – kasutatakse põletiku vähendamiseks.

See ravim võib mõjutada järgmiste ravimite toimet või suurendada nende kõrvaltoimeid:

- alfentaniil – kasutatakse valu kontrolli all hoidmiseks operatsioonide ja meditsiiniliste protseduuride ajal;
- atasanaviir – kasutatakse HIV-infektsiooni/AIDSi raviks;
- midasolaam – kasutatakse anesteesia, sedatsiooni või ärevuse vähendamiseks;
- simvastatiin – kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks;
- siroliimus, takroliimus – kasutatakse siiriku hülgamise ennetamiseks.

Pidage enne mis tahes ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

AYVAKYT koos toidu ja joogiga

AYVAKYT'iga ravimise ajal ei tohi te juua greibimahla ega süüa greipi.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Seda ravimit ei soovitata kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Vältige selle ravimiga ravimise ajal rasestumist, kuna see võib loodet kahjustada. Arst arutab teiega AYVAKYT'i võtmise võimalikke riske raseduse ajal.

Enne selle ravimiga ravi alustamist võib arst kontrollida, kas olete rase.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Mehed, kellel on rasestumisvõimeline naispartner, peavad ravi ajal ja vähemalt 2 nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Arutage oma arstiga tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid, mis võivad teile sobida.

Imetamine

Rääkige oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kavatsete seda teha. Ei ole teada, kas AYVAKYT eritub rinnapiima. Ravi ajal selle ravimiga ja vähemalt 2 nädalat pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita. Rääkige oma arstiga, kuidas selle aja jooksul paremini last toita.

Viljakus

AYVAKYT võib meestel ja naistel põhjustada viljakusprobleeme. Kui see teile muret teeb, pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

AYVAKYT võib põhjustada sümptomeid, mis mõjutavad teie keskendumis- ja reageerimisvõimet (vt lõik 4). Seetõttu võib AYVAKYT mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui täheldate neid kõrvaltoimeid, olge autojuhtimisel või masinate käsitlemisel eriliselt ettevaatlik.

AYVAKYT sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas AYVAKYT'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millise tugevusega AYVAKYT'i kasutada

AYVAKYT'i soovitatav annus sõltub teie haigusest – vt allpool.

AYVAKYT on müügil eri tugevusega tablettidena. Tugevused on 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Arst ütleb teile, millise tugevusega ja kui mitu tabletti teile tuleb võtta.

Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosi ravi

Soovitatav annus on 200 mg suu kaudu üks kord ööpäevas.

Indolentse süsteemse mastotsütoosi ravi

Soovitatav annus on 25 mg suu kaudu üks kord ööpäevas.

Kui teil on maksaprobleeme, võib arst alustada teil ravi AYVAKYT'i väiksema annusega.

Kõrvaltoimete ilmnemisel võib arst teie annust muuta, ravi ajutiselt katkestada või ravi lõplikult lõpetada. Ärge muutke oma annust ega lõpetage AYVAKYT'i võtmist enne, kui arst seda soovib.

Neelake AYVAKYT'i tabletti/tabletid tervelt alla klaasi veega ja tühja kõhuga. Ärge sööge vähemalt 2 tundi enne ja vähemalt 1 tund pärast AYVAKYT'i võtmist.

Kui oksendate pärast AYVAKYT'i võtmist, ärge võtke lisaannust. Võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Kui te võtate AYVAKYT'i rohkem, kui ette nähtud

Kui olete kogemata liiga palju tablette võtnud, rääkige kohe oma arstiga. Võite vajada arstiabi.

Kui te unustate AYVAKYT'i võtta

Kui unustate AYVAKYT'i annuse võtta, võtke see niipea, kui see teile meelde tuleb, välja arvatud juhul, kui teie järgmine kavandatud annus on järgmise 8 tunni jooksul. Võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Ärge võtke kahte annust kaheksa tunni jooksul, et unustatud annust korvata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed kauglearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib mõni

järgmistest nähtudest (vt ka lõik 2):

- tugev peavalu, nägemisprobleemid, tugev unisus, ühe kehapoole tugev nõrkus (ajuverejooksu tunnused);
- mälukaotus, muutused mälus või segasus (kognitiivse mõju sümptomid)

Muud kõrvaltoimed kauglearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel võivad olla

järgmised

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- maitse muutumine
- mäluhäired, mälumuutused või segasus (kognitiivsed toimed)
- kõhulahtisus
- iiveldus, öökimine ja oksendamine
- juuste värvuse muutus
- tursed (nt jalalabad, hüppeliiges, nägu, silmad, liigesed)
- väsimus
- vereanalüüsid näitavad trombotsüütide (vereliistakute) vähesust, mis on sageli seotud kergesti tekkivate verevalumite või verejooksudega
- vereanalüüsid näitavad erütrotsüütide (punaliblede) vähesust (aneemia) ja leukotsüütide (valgeliblede) vähesust

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- peavalu
- pearinglus
- vähenenud tundlikkus, tuimus, torkimistunne või suurenenud valutundlikkus kätes ja jalgades
- ajuverejooks
- suurenenud pisaraeritus
- ninaverejooks
- õhupuudus
- kõrvetised
- vedeliku kogunemine kõhuõõnde
- silmade, huulte, suu ja naha kuivus
- kõhukinnisus, kõhupuhitus (gaasid)
- kõhuvalu
- seedetrakti verejooks
- lööve
- juuste väljalangemine
- valu
- kehakaalu suurenemine
- muutused südame elektrilises aktiivsuses
- verevalumite teke
- vereanalüüsid näitavad suurenenud koormust maksale ja suurt bilirubiini (maksas toodetav aine) sisaldust

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- vedelik südame ümber
- punane või sügelev nahk
- vereanalüüsid, mis näitavad vähenenud neerufunktsiooni

Indolentse süsteemse mastotsütoosiga patsientidel võivad kõrvaltoimed olla järgmised

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- käte ja jalgade turse

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- uinumisraskused (unetus)
- õhetus
- naha punetus või sügelus
- näoturse
- vereanalüüs näitab toimet luudele (vere leelisfosfataasi sisalduse suurenemine)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas AYVAKYT'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni / EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate et pudel on kahjustatud või sellel on märke tahtlikust muutmisest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida AYVAKYT sisaldab

- Toimeaine on avapritiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg avapritiniibi.
- Muud koostisosad on:
 - tableti tuum sisaldab mikrokristallilist tselluloosi, kopovidooni, naatriumkroskarmelloosi ja magneesiumstearaati (vt lõik 2 „AYVAKYT sisaldab naatriumi”);
 - tableti kate sisaldab talki, makrogooli 3350, polü(vinüülalkoholi) ja titaandioksiidi (E171).

Kuidas AYVAKYT välja näeb ja pakendi sisu

AYVAKYT 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused, valged tabletid läbimõõduga 5 mm, mille ühel küljel on pimetrukis „BLU” ja teisel „25”.

AYVAKYT'i tarnitakse pudelis, mis sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas karbis on üks pudel.

Hoidke desikandi mahuti pudelis

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ελλάδα, Κύπρος

Swixx Biopharma S.M.S.A.
Τηλ: +30 214 444 9670

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

AYVAKYT 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid avapritiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on AYVAKYT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne AYVAKYT'i võtmist
3. Kuidas AYVAKYT'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas AYVAKYT'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on AYVAKYT ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on AYVAKYT

AYVAKYT on ravim, mis sisaldab toimeainena avapritiniibi.

Milleks AYVAKYT'i kasutatakse

AYVAKYT'i kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste raviks:

agressiivne süsteemne mastotsütoos, süsteemne mastotsütoos koos kaasneva hematoloogilise kasvajaga või nuumrakkleukeemia (pärast vähemalt ühte süsteemset ravi). Need on haigused, mille korral organism toodab liiga palju ühte tüüpi valgeliblesid ehk nuumrakke. Sümptomid tekivad siis, kui organismi eri elunditesse, nagu maksa, luuüdisse või põrna, tungib liiga palju nuumrakke. Nuumrakkudest vabanevad ka ained, näiteks histamiin, mis põhjustavad teil esineda võivaid mitmesuguseid üldisi sümptomeid, samuti haaratud elundite kahjustusi.

Agressiivset süsteemset mastotsütoosi, süsteemset mastotsütoosi koos kaasneva hematoloogilise kasvajaga ja nuumrakkleukeemiat nimetatakse ühise nimetusega „kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos“.

Kuidas AYVAKYT toimib

AYVAKYT takistab kehas valkude rühma kinaaside aktiivsust. Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientide nuumrakkudes või vähki moodustavates rakkudes on tavaliselt toimunud muutused (mutatsioonid) spetsiifiliste kinaaside tootmises osalevates geenides, mis on seotud nende rakkude kasvu ja levimisega.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas AYVAKYT toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne AYYAKYT'i võtmist

AYYAKYT'i ei tohi võtta

- kui olete avapritiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne AYYAKYT'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- **kui teil on viimasel aastal olnud veresoonte aneurüsm** (veresoonte seina laienemine ja nõrgenemine) või **ajuverejooks**;
- **kui teil on vähe trombotsüüte (vereliistakuid)**;
- **kui võtate ravimit, mis trombide ennetamiseks verd vedeldavad, näiteks varfariin või fenprokumoon.**

Ravimi puhul on vaja olla eriliselt ettevaatlik:

- teil võivad tekkida sellised sümptomid nagu **tugev peavalu, nägemisprobleemid, suur unisus või suur nõrkus ühes kehapooles (aju verejooksu sümptomid)**. Nende ilmnemise korral pöörduge kohe arsti poole ja katkestage ajutiselt ravi. Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendil hindab arst enne avapritiniibiga -ravi alustamist trombotsüütide arvu ja kontrollib seda vajadusel ka ravi ajal.
- Ravi selle ravimiga võib põhjustada **suuremat verejooksu ohtu**. Avapritiniib võib põhjustada seedesüsteemi, näiteks mao, pärasoole või soole verejooksu. Rääkige oma arstile, kui teil on olnud verejooksuprobleeme. Enne avapritiniibi võtmise alustamist võib arst otsustada teha teile vereanalüüse. Pöörduge viivitamata arsti poole, kui teil tekivad järgmised sümptomid: veri väljaheites või must väljaheide, kõhuvalu, vere köhimine/oksendamine.
- Teil võib tekkida ka **mälukaotus, muutused mälus või segasustunne (kognitiivse häire sümptomid)**. Avapritiniib võib mõnikord muuta seda, kuidas te mõtlete ja kuidas mäletate infot. Pöörduge oma arsti poole nende sümptomite ilmnemisel või kui mõni pereliige, hooldaja või keegi teine, kes teid tunneb, märkab, et unustate või olete segaduses.
- Ravi ajal selle ravimiga rääkige kohe oma arstile, **kui olete väga kiiresti kaalus juurde võtnud, kui teil tekivad näo või jäsemete turse, hingamisraskused või esineb hingeldus**. See ravim võib põhjustada teie kehas vedelikupeetust (tugevat vedelikupeetust).
- Avapritiniib võib põhjustada **südame rütmihäireid**. Avapritiniibiga ravimise ajal võib arst teha uuringuid nende probleemide hindamiseks. Rääkige oma arstile, kui teil on selle ravimi kasutamise ajal pearinglus, nõrkus või teil on ebanormaalsed südamelöögid.
- Teil võivad tekkida **rasked mao- ja sooleprobleemid (kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine)**. Nende sümptomite ilmnemisel pöörduge viivitamata arsti poole.
- Te võite selle ravimi võtmise ajal muutuda **päikese suhtes tundlikumaks**. Oluline on katta päikesele avatud nahapiirkondi ja kasutada kõrge kaitsefaktoriga (SPF) päikesekaitsetooteid.

Avapritiniibi võtmise ajal palub arst teil regulaarselt vereanalüüse teha. Samuti kaalutakse teid regulaarselt.

Lisateavet vt lõik 4.

Lapsed ja noorukid

AYYAKYT'i kasutamist lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud. Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele või noorukitele.

Muud ravimid ja AYYAKYT

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. AYYAKYT võib mõjutada teiste ravimite toimimist ja mõned muud ravimid võivad mõjutada selle ravimi toimet.

Õelge oma arstile või apteekrile enne AYYAKYT'i võtmist, kui võtate mõnda ravimit järgmistest:

Järgmised ravimid võivad tugevdada avapritiniibi toimet ja suurendada selle kõrvaltoimeid:

- botsepreviir – kasutatakse C-hepatiidi raviks;
- kobitsistaat, indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir – kasutatakse HIV-infektsiooni/AIDSi raviks;
- klaritromütsiin, erütromütsiin, telitromütsiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool – kasutatakse tõsiste seeninfektsioonide raviks;
- konivaptaan – vere väikese naatriumisisalduse (hüponatreemia) raviks.

Järgmised ravimid võivad avapritiniibi toimet vähendada:

- rifampitsiin – kasutatakse tuberkuloosi ja mõnede teiste bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- karbamasepiin, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon, fenobarbitaal – kasutatakse epilepsia raviks;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) – taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- bosentaan – kasutatakse kõrge vererõhu raviks;
- efavirens ja etraviriin – kasutatakse HIV-infektsiooni/AIDSi raviks;
- modafiniil – kasutatakse unehäirete raviks;
- dabrafeniib – kasutatakse teatud vähivormide raviks;
- naftsilliin – kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- deksametasoon – kasutatakse põletiku vähendamiseks.

See ravim võib mõjutada järgmiste ravimite toimet või suurendada nende kõrvaltoimeid:

- alfentaniil – kasutatakse valu kontrolli all hoidmiseks operatsioonide ja meditsiiniliste protseduuride ajal;
- atasanaviir – kasutatakse HIV-infektsiooni/AIDSi raviks;
- midasolaam – kasutatakse anesteesia, sedatsiooni või ärevuse vähendamiseks;
- simvastatiin – kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks;
- siroliimus, takroliimus – kasutatakse siiriku hülgamise ennetamiseks.

Pidage enne mis tahes ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

AYYAKYT koos toidu ja joogiga

AYYAKYT'iga ravimise ajal ei tohi te juua greibimahla ega süüa greipi.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Seda ravimit ei soovitata kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Vältige selle ravimiga ravimise ajal rasestumist, kuna see võib loodet kahjustada. Arst arutab teiega AYYAKYT'i võtmise võimalikke riske raseduse ajal.

Enne selle ravimiga ravi alustamist võib arst kontrollida, kas olete rase.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Mehed, kellel on rasestumisvõimeline naispartner, peavad ravi ajal ja vähemalt 2 nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Arutage oma arstiga tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid, mis võivad teile sobida.

Imetamine

Rääkige oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kavatsete seda teha. Ei ole teada, kas AYYAKYT eritub rinnapiima. Ravi ajal selle ravimiga ja vähemalt 2 nädalat pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita. Rääkige oma arstiga, kuidas selle aja jooksul paremini last toita.

Viljakus

AYVAKYT võib meestel ja naistel põhjustada viljakusprobleeme. Kui see teile muret teeb, pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

AYVAKYT võib põhjustada sümptomeid, mis mõjutavad teie keskendumis- ja reageerimisvõimet (vt lõik 4). Seetõttu võib AYVAKYT mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui täheldate neid kõrvaltoimeid, olge autojuhtimisel või masinate käsitlemisel eriliselt ettevaatlik.

AYVAKYT sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas AYVAKYT'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millise tugevusega AYVAKYT'i kasutada

AYVAKYT'i soovitatav annus sõltub teie haigusest – vt allpool.

AYVAKYT on müügil eri tugevusega tablettidena. Tugevused on 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Arst ütleb teile, millise tugevusega ja kui mitu tabletti teil tuleb võtta.

Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosi ravi

Soovitatav annus on 200 mg suu kaudu üks kord ööpäevas.

Kui teil on maksaprobleeme, võib arst alustada teil ravi AYVAKYT'i väiksema annusega.

Kõrvaltoimete ilmnemisel võib arst teie annust muuta, ravi ajutiselt katkestada või ravi lõplikult lõpetada. Ärge muutke oma annust ega lõpetage AYVAKYT'i võtmist enne, kui arst seda soovib.

Neelake AYVAKYT'i tabletti/tabletid tervelt alla klaasi veega ja tühja kõhuga. Ärge sööge vähemalt 2 tundi enne ja vähemalt 1 tund pärast AYVAKYT'i võtmist.

Kui oksendate pärast AYVAKYT'i võtmist, ärge võtke lisaannust. Võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Kui te võtate AYVAKYT'i rohkem, kui ette nähtud

Kui olete kogemata liiga palju tablette võtnud, rääkige kohe oma arstiga. Võite vajada arstiabi.

Kui te unustate AYVAKYT'i võtta

Kui unustate AYVAKYT'i annuse võtta, võtke see niipea, kui see teile meelde tuleb, välja arvatud juhul, kui teie järgmine kavandatud annus on järgmise 8 tunni jooksul. Võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Ärge võtke kahte annust kaheksa tunni jooksul, et unustatud annust korvata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest nähtudest (vt ka lõik 2):

- tugev peavalu, nägemisprobleemid, tugev unisus, ühe kehapoole tugev nõrkus (ajuverejooksu tunnused);
- mälukaotus, muutused mälus või segasus (kognitiivse mõju sümptomid)

Muud kõrvaltoimed võivad olla järgmised

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- maitse muutumine
- mäluhäired, mälu muutused või segasus (kognitiivsed toimed)
- kõhulahtisus
- iiveldus, öökimine ja oksendamine
- juuste värvuse muutus
- tursed (nt jalgade, hüpeliiges, nägu, silmad, liigesed)
- väsimus
- vereanalüüsid näitavad trombotsüütide (vereliistakute) vähesust, mis on sageli seotud kergesti tekkivate verevalumite või verejooksudega
- vereanalüüsid näitavad erütrotsüütide (punaliblede) vähesust (aneemia) ja leukotsüütide (valgeliblede) vähesust

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- peavalu
- pearinglus
- vähenenud tundlikkus, tuimus, torkimistunne või suurenenud valutundlikkus kätes ja jalgades
- ajuverejooks
- suurenenud pisaraeritus
- ninaverejooks
- õhupuudus
- kõrvetised
- vedeliku kogunemine kõhuõõnde
- silmade, huulte, suu ja naha kuivus
- kõhukinnisus, kõhupuhitus (gaasid)
- kõhuvalu
- seedetrakti verejooks
- lööve
- juuste väljalangemine
- valu
- kehakaalu suurenemine
- muutused südame elektrilises aktiivsuses
- verevalumite teke
- vereanalüüsid näitavad suurenenud koormust maksale ja suurt bilirubiini (maksas toodetav aine) sisaldust

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- vedelik südame ümber
- punane või sügelev nahk
- vereanalüüsid, mis näitavad vähenenud neerufunktsiooni

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas AYVAKYT'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni / EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate et pudel on kahjustatud või sellel on märke tahtlikust muutmisest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida AYVAKYT sisaldab

- Toimeaine on avapritiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg avapritiniibi.
- Muud koostisosad on:
 - tableti tuum sisaldab mikrokristallilist tselluloosi, kopovidooni, naatriumkroskarmelloosi ja magneesiumstearaati (vt lõik 2 „AYVAKYT sisaldab naatriumi“);
 - tableti kate sisaldab talki, makrogooli 3350, polü(vinüülalkoholi) ja titaandioksiidi (E171).

Kuidas AYVAKYT välja näeb ja pakendi sisu

AYVAKYT 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused, valged tabletid läbimõõduga 6 mm, mille ühel küljel on pime trükk „BLU” ja teisel „50”.

AYVAKYT'i tarnitakse pudelis, mis sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas karbis on üks pudel.

Hoidke desikanti kanister pudelis

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ελλάδα, Κύπρος
Swixx Biopharma S.M.S.A.
Τηλ: +30 214 444 9670

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

AYVAKYT 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid avapritiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on AYVAKYT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne AYVAKYT'i võtmist
3. Kuidas AYVAKYT'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas AYVAKYT'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on AYVAKYT ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on AYVAKYT

AYVAKYT on ravim, mis sisaldab toimeainena avapritiniibi.

Milleks AYVAKYT'i kasutatakse

AYVAKYT'i kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste raviks:

- seedetrakti vähk, mida nimetatakse gastrointestinaalseks stromaalseks kasvajakaks (GIST), kui seda ei saa kirurgiliselt ravida (mitteresetseeritav) või kui see on levinud teistesse kehaosadesse (metastaatiline) ning millel on spetsiifiline mutatsioon (D842V) geenis, mis reguleerib trombotsüütidest pärit kasvufaktori retseptor alfa (PDGFRA) proteiini kinaasi;
- agressiivne süsteemne mastotsütoos, süsteemne mastotsütoos koos kaasneva hematoloogilise kasvajaga või nuumrakkleukeemia (pärast vähemalt ühte süsteemset ravi). Need on haigused, mille korral organism toodab liiga palju ühte tüüpi valgeliblesid ehk nuumrakke. Sümptomid tekivad siis, kui organismi eri elunditesse, nagu maksa, luuüdisse või põrna, tungib liiga palju nuumrakke. Nuumrakkudest vabanevad ka ained, näiteks histamiin, mis põhjustavad teil esineda võivaid mitmesuguseid üldisi sümptomeid, samuti haaratud elundite kahjustusi. Agressiivset süsteemset mastotsütoosi, süsteemset mastotsütoosi koos kaasneva hematoloogilise kasvajaga ja nuumrakkleukeemiat nimetatakse ühise nimetusega „kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos“.

Kuidas AYVAKYT toimib

AYVAKYT takistab kehas valkude rühma kinaaside aktiivsust. Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientide nuumrakkudes või vähki moodustavates rakkudes on tavaliselt toimunud muutused (mutatsioonid) spetsiifiliste kinaaside tootmises osalevates geenides, mis on seotud nende rakkude kasvu ja levimisega.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas AYVAKYT toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne AYVAKYT'i võtmist

AYVAKYT'i ei tohi võtta

- kui olete avapritiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne AYVAKYT'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- **kui teil on viimasel aastal olnud veresoonte aneurüsm** (veresoonte seina laienemine ja nõrgenemine) või **ajuverejooks**;
- **kui teil on vähe trombotsüüte (vereliistakuid)**;
- **kui võtate ravimit, mis trombidet ennetamiseks verd vedeldavad, näiteks varfariin või fenprokumoon.**

Ravimi puhul on vaja olla eriliselt ettevaatlik:

- teil võivad tekkida sellised sümptomid nagu **tugev peavalu, nägemisprobleemid, suur unisus või suur nõrkus ühes kehapooles (aju verejooksu sümptomid)**. Nende ilmnemise korral pöörduge kohe arsti poole ja katkestage ajutiselt ravi. Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendil hindab arst enne avapritiniibi -ravi alustamist trombotsüütide arvu ja kontrollib seda vajadusel ka ravi ajal.
- Ravi selle ravimiga võib põhjustada **suuremat verejooksu ohtu**. Avapritiniib võib põhjustada seedesüsteemi, näiteks mao, pärasoole või soole verejooksu. GIST-iga patsientidel võib avapritiniib põhjustada ka maksaverejooksu, samuti kasvaja veritsust. Rääkige oma arstile, kui teil on olnud verejooksuprobleeme. Enne avapritiniibi võtmise alustamist võib arst otsustada teha teile vereanalüüsi. Pöörduge viivitamata arsti poole, kui teil tekivad järgmised sümptomid: veri väljaheites või must väljaheide, kõhuvalu, vere köhimine/oksendamine.
- Teil võib tekkida ka **mälukaotus, muutused mälus või segasustunne (kognitiivse häire sümptomid)**. Avapritiniib võib mõnikord muuta seda, kuidas te mõtlete ja kuidas mäletate infot. Pöörduge oma arsti poole nende sümptomite ilmnemisel või kui mõni pereliige, hooldaja või keegi teine, kes teid tunneb, märkab, et unustate või olete segaduses.
- Ravi ajal selle ravimiga rääkige kohe oma arstile, **kui olete väga kiiresti kaalus juurde võtnud, kui teil tekivad näo või jäsemete turse, hingamisraskused või esineb hingeldus**. See ravim võib põhjustada teie kehas vedelikupeetust (tugevat vedelikupeetust).
- Avapritiniib võib põhjustada **südame rütmihäireid**. Avapritiniibiga ravimise ajal võib arst teha uuringuid nende probleemide hindamiseks. Rääkige oma arstile, kui teil on selle ravimi kasutamise ajal pearinglus, nõrkus või teil on ebanormaalsed südamelöögid.
- Teil võivad tekkida **rasked mao- ja sooleprobleemid (kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine)**. Nende sümptomite ilmnemisel pöörduge viivitamata arsti poole.
- Te võite selle ravimi võtmise ajal muutuda **päikese suhtes tundlikumaks**. Oluline on katta päikesele avatud nahapiirkondi ja kasutada kõrge kaitsefaktoriga (SPF) päikesekaitsetooteid.

Avapritiniibi võtmise ajal palub arst teil regulaarselt vereanalüüsi teha. Samuti kaalutakse teid regulaarselt.

Lisateavet vt lõik 4.

Lapsed ja noorukid

AYVAKYT'i kasutamist lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud. Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele või noorukitele.

Muud ravimid ja AYVAKYT

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. AYVAKYT võib mõjutada teiste ravimite toimimist ja mõned muud ravimid võivad mõjutada selle ravimi toimet.

Öelge oma arstile või apteekrile enne AYVAKYT'i võtmist, kui võtate mõnda ravimit järgmistest:

Järgmised ravimid võivad tugevdada avapritiniibi toimet ja suurendada selle kõrvaltoimeid:

- botsepreviir – kasutatakse C-hepatiidi raviks;
- kobitsistaat, indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir – kasutatakse HIV-infektsiooni infektsiooni/AIDSi raviks;
- klaritromütsiin, erütromütsiin, telitromütsiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool – kasutatakse tõsiste seeninfektsioonide raviks;
- konivaptaan – vere madala naatriumisisalduse (hüponatreemia) raviks.

Järgmised ravimid võivad avapritiniibi toimet vähendada:

- rifampitsiin – kasutatakse tuberkuloosi ja mõnede teiste bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- karbamasepiin, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon, fenobarbitaal – kasutatakse epilepsia raviks;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) – taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- bosentaan – kasutatakse kõrge vererõhu raviks;
- efavirens ja etraviriin – kasutatakse HIV-infektsiooni/AIDSi raviks;
- modafiniil – kasutatakse unehäirete raviks;
- dabrafeniib – kasutatakse teatud vähivormide raviks;
- naftsilliin – kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- deksametasoon – kasutatakse põletiku vähendamiseks.

See ravim võib mõjutada järgmiste ravimite toimet või suurendada nende kõrvaltoimeid:

- alfentaniil – kasutatakse valu kontrolli all hoidmiseks operatsioonide ja meditsiiniliste protseduuride ajal;
- atasanaviir – kasutatakse HIV-infektsiooni/AIDSi raviks;
- midasolaam – kasutatakse anesteesia, sedatsiooni või ärevuse vähendamiseks;
- simvastatiin – kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks;
- siroliimus, takroliimus – kasutatakse siiriku hülgamise ennetamiseks.

Pidage enne mis tahes ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

AYVAKYT koos toidu ja joogiga

AYVAKYT'iga ravimise ajal ei tohi te juua greibimahla ega süüa greipi.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Seda ravimit ei soovitata kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Vältige selle ravimiga ravimise ajal rasestumist, kuna see võib loodet kahjustada. Arst arutab teiega AYVAKYT'i võtmise võimalikke riske raseduse ajal.

Enne selle ravimiga ravi alustamist võib arst kontrollida, kas olete rase.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Mehed, kellel on rasestumisvõimeline naispartner, peavad ravi ajal ja vähemalt 2 nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Arutage oma arstiga tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid, mis võivad teile sobida.

Imetamine

Rääkige oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kavatsete seda teha. Ei ole teada, kas AYVAKYT eritub rinnapiima. Ravi ajal selle ravimiga ja vähemalt 2 nädalat pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita. Rääkige oma arstiga, kuidas selle aja jooksul paremini last toita.

Viljakus

AYVAKYT võib meestel ja naistel põhjustada viljakusprobleeme. Kui see teile muret teeb, pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

AYVAKYT võib põhjustada sümptomeid, mis mõjutavad teie keskendumis- ja reageerimisvõimet (vt lõik 4). Seetõttu võib AYVAKYT mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui täheldate neid kõrvaltoimeid, olge autojuhtimisel või masinate käsitlemisel eriliselt ettevaatlik.

AYVAKYT sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas AYVAKYT'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millise tugevusega AYVAKYT'i kasutada

AYVAKYT'i soovitatav annus sõltub teie haigusest – vt allpool.

AYVAKYT on müügil eri tugevusega tablettidena. Tugevused on 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Arst ütleb teile, millise tugevusega ja kui mitu tabletti teil tuleb võtta.

GIST-i ravi

Soovitatav annus on 300 mg suu kaudu üks kord ööpäevas.

Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosi ravi

Soovitatav annus on 200 mg suu kaudu üks kord ööpäevas.

Kui teil on maksaprobleeme, võib arst alustada teil ravi AYVAKYT'i väiksema annusega.

Kõrvaltoimete ilmnemisel võib arst teie annust muuta, ravi ajutiselt katkestada või ravi lõplikult lõpetada. Äрге muutke oma annust ega lõpetage AYVAKYT'i võtmist enne, kui arst seda soovib.

Neelake AYVAKYT'i tabletti/tabletid tervelt alla klaasi veega ja tühja kõhuga. Äрге sööge vähemalt 2 tundi enne ja vähemalt 1 tund pärast AYVAKYT'i võtmist.

Kui oksendate pärast AYVAKYT'i võtmist, äрге võtke lisaannust. Võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Kui te võtate AYVAKYT'i rohkem, kui ette nähtud

Kui olete kogemata liiga palju tablette võtnud, rääkige kohe oma arstiga. Võite vajada arstiabi.

Kui te unustate AYVAKYT'i võtta

Kui unustate AYVAKYT'i annuse võtta, võtke see niipea, kui see teile meelde tuleb, välja arvatud juhul, kui teie järgmine kavandatud annus on järgmise 8 tunni jooksul. Võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Äрге võtke kahte annust kaheksa tunni jooksul, et unustatud annust korvata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest nähtudest (vt ka lõik 2):

- tugev peavalu, nägemisprobleemid, tugev unisus, ühe kehapoole tugev nõrkus (ajuverejooksu tunnused);
- mälukaotus, muutused mälus või segasus (kognitiivse mõju sümptomid)

GIST-iga patsientidel võivad muud kõrvaltoimed olla muu hulgas:

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- isu vähenemine
- mälukaotus, muutused mälus või segasus (kognitiivne mõju)
- pearinglus
- muutunud maitsemeel
- suurenenud pisaravool
- kõhuvalu
- iiveldus, öökimine ja oksendamine
- kõhulahtisus
- silmade, huulte, suu ja naha kuivus
- kõrvetised
- juuste värvi muutus
- lööve
- tursed (nt jalad, pahkluu, nägu, silm, liiges)
- väsimus
- vereanalüüsid, mis näitavad punaste vereliblede (aneemia) ja valgete vereliblede vähenemist
- vereanalüüsid, mis näitavad suurenenud koormust maksale ja maksas toodetava aine bilirubiini kõrget sisaldust

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- punane või valulik silm, hägune nägemine
- dehüdratsioon
- madal albumiinisaldus veres
- depressioon
- ärevus
- uinumisprobleemid (unetus)
- ajuverejooks
- vähenenud tajutavus, tuimus, kipitus või suurenenud tundlikkus käte ja jalgade valu suhtes
- nõrkustunne või ebaharilik unisus
- kõnehäired või kähe hääl
- liikumishäire
- peavalu
- värinad
- silmaverejooks
- suurenenud valgustundlikkus
- kõrgenenud vererõhk
- õhupuudustunne
- ninakinnisus
- köha, sealhulgas rögaeritusega köha
- seedetrakti verejooks
- vedelikupeetus kõhus
- kõhukinnisus, kõhupuhitus (gaas)
- raskused neelamisel
- valulikud suu, huuled või keel, kandidoos

- suurenenud süljevool
- punetav või sügelev nahk
- naha värvuse muutus
- juuste väljalangemine
- valu
- lihasspasmid
- veri uriinis
- palavik või üldine ebamugavustunne
- muutused südame elektrilises aktiivsuses
- kehakaalu tõus või langus
- vereanalüüsid, mis näitavad trombotsüütide vähest arvu veres, sageli koos kergesti tekkivate veritsuste või verevalumitega
- vereanalüüsid, mis näitavad mineraalide sisalduse muutumist veres
- vereanalüüsid, mis näitavad neerufunktsiooni langust
- vereanalüüsid, mis näitavad lihaste suurenenud lagunemist

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- kasvaja verejooks
- vedeliku kogunemine südame ümber
- verejooks maksas

Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel võivad muud kõrvaltoimed olla järgmised

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- maitse muutumine
- mäluhäired, mälu muutused või segasus (kognitiivsed toimed)
- kõhulahtisus
- iiveldus, öökimine ja oksendamine
- juuste värvuse muutus
- tursed (nt jalalabad, hüppeliiges, nägu, silmad, liigesed)
- väsimus
- vereanalüüsid näitavad trombotsüütide (vereliistakute) vähesust, mis on sageli seotud kergesti tekkivate verevalumite või verejooksudega
- vereanalüüsid näitavad erütrotsüütide (punaliblede) vähesust (aneemia) ja leukotsüütide (valgeliblede) vähesust

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- peavalu
- pearinglus
- vähenenud tundlikkus, tuimus, torkimistunne või suurenenud valutundlikkus kätes ja jalgades
- ajuverejooks
- suurenenud pisaraeritus
- ninaverejooks
- õhupuudus
- kõrvetised
- vedeliku kogunemine kõhuõõnde
- silmade, huulte, suu ja naha kuivus
- kõhukinnisus, kõhupuhitus (gaasid)
- kõhuvalu
- seedetrakti verejooks
- lööve
- juuste väljalangemine
- valu
- kehakaalu suurenemine
- muutused südame elektrilises aktiivsuses
- verevalumite teke

- vereanalüüsid näitavad suurenenud koormust maksale ja kõrget bilirubiinisaldust (maksas toodetav aine) sisaldust

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- vedelik südame ümber
- punane või sügelev nahk
- vereanalüüsid, mis näitavad vähenenud neerufunktsiooni

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas AYVAKYT'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni / EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate et pudel on kahjustatud või sellel on märke tahtlikust muutmisest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida AYVAKYT sisaldab

- Toimeaine on avapritiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg avapritiniibi.
- Muud koostisosad on:
 - tableti tuum sisaldab mikrokristallilist tselluloosi, kopovidooni, naatriumkroskarmelloosi ja magneesiumstearaati (vt lõik 2 „AYVAKYT sisaldab naatriumi“);
 - tableti kate sisaldab talki, makrogooli 3350, polü(vinüülalkoholi) ja titaandioksiidi (E171);
 - trükivärv sisaldab šellaki glasuuri 45% (20% ulatuses esterdatud) etanoolis, briljantsinist FCF (E133), titaandioksiidi (E171), musta raudoksiidi (E172) ja propüleenglükooli.

Kuidas AYVAKYT välja näeb ja pakendi sisu

AYVAKYT 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused, valged tabletid läbimõõduga 9 mm, mille ühele küljele on trükitud sinise tindiga „BLU” ja teisele „100”.

AYVAKYT'i tarnitakse pudelis, mis sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas karbis on üks pudel.

Hoidke desikanti kanister pudelis

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Ελλάδα, Κύπρος

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

AYVAKYT 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid avapritiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on AYVAKYT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne AYVAKYT'i võtmist
3. Kuidas AYVAKYT'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas AYVAKYT'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on AYVAKYT ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on AYVAKYT

AYVAKYT on ravim, mis sisaldab toimeainena avapritiniibi.

Milleks AYVAKYT'i kasutatakse

AYVAKYT'i kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste raviks:

- seedetrakti vähk, mida nimetatakse gastrointestinaalseks stromaalseks kasvajakaks (GIST), kui seda ei saa kirurgiliselt ravida (mitteresetseeritav) või kui see on levinud teistesse kehaosadesse (metastaatiline) ning millel on spetsiifiline mutatsioon (D842V) geenis, mis reguleerib trombotsüütidest pärit kasvufaktori retseptor alfa (PDGFRA) proteiini kinaasi;
- agressiivne süsteemne mastotsütoos, süsteemne mastotsütoos koos kaasneva hematoloogilise kasvajaga või neoplasmiga (pärast vähemalt ühte süsteemset ravi). Need on haigused, mille korral organism toodab liiga palju ühte tüüpi valgeliblesid ehk neoplasme. Sümptomid tekivad siis, kui organismi eri elunditesse, nagu maksa, luuüdisse või põrna, tungib liiga palju neoplasme. Neoplasmidest vabanevad ka ained, näiteks histamiin, mis põhjustavad teil esineda võivaid mitmesuguseid üldisi sümptomeid, samuti haaratud elundite kahjustusi. Agressiivset süsteemset mastotsütoosi, süsteemset mastotsütoosi koos kaasneva hematoloogilise kasvajaga ja neoplasmiga nimetatakse ühise nimetusega „kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos“.

Kuidas AYVAKYT toimib

AYVAKYT takistab kehas valkude rühma kinaaside aktiivsust. Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientide neoplasmides või vähki moodustavates rakkudes on tavaliselt toimunud muutused (mutatsioonid) spetsiifiliste kinaaside tootmises osalevates geenides, mis on seotud nende rakkude kasvu ja levimisega.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas AYVAKYT toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne AYVAKYT'i võtmist

AYVAKYT'i ei tohi võtta

- kui olete avapritiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne AYVAKYT'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- **kui teil on viimasel aastal olnud veresoonte aneurüsm** (veresoonte seina laienemine ja nõrgenemine) või **ajuverejooks**;
- **kui teil on vähe trombotsüüte (vereliistakuid)**;
- **kui võtate ravimit, mis trombidet ennetamiseks verd vedeldavad, näiteks varfariin või fenprokumoon.**

Ravimi puhul on vaja olla eriliselt ettevaatlik:

- teil võivad tekkida sellised sümptomid nagu **tugev peavalu, nägemisprobleemid, suur unisus või suur nõrkus ühes kehapooles (aju verejooksu sümptomid)**. Nende ilmnemise korral pöörduge kohe arsti poole ja katkestage ajutiselt ravi. Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsiendil hindab arst enne avapritiniibiga ravi alustamist trombotsüütide arvu ja kontrollib seda vajadusel ka ravi ajal.
- Ravi selle ravimiga võib põhjustada **suuremat verejooksu ohtu**. Avapritiniib võib põhjustada seedesüsteemi, näiteks mao, pärasoole või soole verejooksu. GIST-iga patsientidel võib avapritiniib põhjustada ka maksaverejooksu, samuti kasvaja veritsust. Rääkige oma arstile, kui teil on olnud verejooksuprobleeme. Enne avapritiniibi võtmise alustamist võib arst otsustada teha teile vereanalüüsi. Pöörduge viivitamata arsti poole, kui teil tekivad järgmised sümptomid: veri väljaheites või must väljaheide, kõhuvalu, vere köhimine/oksendamine.
- Teil võib tekkida ka **mälukaotus, muutused mälus või segasustunne (kognitiivse häire sümptomid)**. Avapritiniib võib mõnikord muuta seda, kuidas te mõtlete ja kuidas mäletate infot. Pöörduge oma arsti poole nende sümptomite ilmnemisel või kui mõni pereliige, hooldaja või keegi teine, kes teid tunneb, märkab, et unustate või olete segaduses.
- Ravi ajal selle ravimiga rääkige kohe oma arstile, **kui olete väga kiiresti kaalus juurde võtnud, kui teil tekivad näo või jäsemete turse, hingamisraskused või esineb hingeldus**. See ravim võib põhjustada teie kehas vedelikupeetust (tugevat vedelikupeetust).
- Avapritiniib võib põhjustada **südame rütmihäireid**. Avapritiniibiga ravimise ajal võib arst teha uuringuid nende probleemide hindamiseks. Rääkige oma arstile, kui teil on selle ravimi kasutamise ajal pearinglus, nõrkus või teil on ebanormaalsed südamelöögid.
- Teil võivad tekkida **rasked mao- ja sooleprobleemid (kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine)**. Nende sümptomite ilmnemisel pöörduge viivitamata arsti poole.
- Te võite selle ravimi võtmise ajal muutuda **päikese suhtes tundlikumaks**. Oluline on katta päikesele avatud nahapiirkondi ja kasutada kõrge kaitsefaktoriga (SPF) päikesekaitsetooteid.

Avapritiniibi võtmise ajal palub arst teil regulaarselt vereanalüüsi teha. Samuti kaalutakse teid regulaarselt.

Lisateavet vt lõik 4.

Lapsed ja noorukid

AYVAKYT'i kasutamist lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud. Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele või noorukitele.

Muud ravimid ja AYVAKYT

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. AYVAKYT võib mõjutada teiste ravimite toimimist ja mõned muud ravimid võivad mõjutada selle ravimi toimet.

Öelge oma arstile või apteekrile enne AYVAKYT'i võtmist, kui võtate mõnda ravimit järgmistest:

Järgmised ravimid võivad tugevdada avapritiniibi toimet ja suurendada selle kõrvaltoimeid:

- botsepreviir – kasutatakse C-hepatiidi raviks;
- kobitsistaat, indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir – kasutatakse HIV-infektsiooni/AIDSi raviks;
- klaritromütsiin, erütromütsiin, telitromütsiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool – kasutatakse tõsiste seeninfektsioonide raviks;
- konivaptaan – vere madala naatriumisisalduse (hüponatreemia) raviks.

Järgmised ravimid võivad avapritiniibi toimet vähendada:

- rifampitsiin – kasutatakse tuberkuloosi ja mõnede teiste bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- karbamasepiin, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon, fenobarbitaal – kasutatakse epilepsia raviks;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) – taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- bosentaan – kasutatakse kõrge vererõhu raviks;
- efavirens ja etraviriin – kasutatakse HIV-infektsiooni/AIDSi raviks;
- modafiniil – kasutatakse unehäirete raviks;
- dabrafeniib – kasutatakse teatud vähivormide raviks;
- naftsilliin – kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- deksametasoon – kasutatakse põletiku vähendamiseks.

See ravim võib mõjutada järgmiste ravimite toimet või suurendada nende kõrvaltoimeid:

- alfentaniil – kasutatakse valu kontrolli all hoidmiseks operatsioonide ja meditsiiniliste protseduuride ajal;
- atasanaviir – kasutatakse HIV-infektsiooni/AIDSi raviks;
- midasolaam – kasutatakse anesteesia, sedatsiooni või ärevuse vähendamiseks;
- simvastatiin – kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks;
- siroliimus, takroliimus – kasutatakse siiriku hülgamise ennetamiseks.

Pidage enne mis tahes ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

AYVAKYT koos toidu ja joogiga

AYVAKYT'iga ravimise ajal ei tohi te juua greibimahla ega süüa greipi.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Seda ravimit ei soovitata kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Vältige selle ravimiga ravimise ajal rasestumist, kuna see võib loodet kahjustada. Arst arutab teiega AYVAKYT'i võtmise võimalikke riske raseduse ajal.

Enne selle ravimiga ravi alustamist võib arst kontrollida, kas olete rase.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Mehed, kellel on rasestumisvõimeline naispartner, peavad ravi ajal ja vähemalt 2 nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Arutage oma arstiga tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid, mis võivad teile sobida.

Imetamine

Rääkige oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kavatsete seda teha. Ei ole teada, kas AYVAKYT eritub rinnapiima. Ravi ajal selle ravimiga ja vähemalt 2 nädalat pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita. Rääkige oma arstiga, kuidas selle aja jooksul paremini last toita.

Viljakus

AYVAKYT võib meestel ja naistel põhjustada viljakusprobleeme. Kui see teile muret teeb, pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

AYVAKYT võib põhjustada sümptomeid, mis mõjutavad teie keskendumis- ja reageerimisvõimet (vt lõik 4). Seetõttu võib AYVAKYT mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui täheldate neid kõrvaltoimeid, olge autojuhtimisel või masinate käsitlemisel eriliselt ettevaatlik.

AYVAKYT sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas AYVAKYT'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millise tugevusega AYVAKYT'i kasutada

AYVAKYT'i soovitatav annus sõltub teie haigusest – vt allpool.

AYVAKYT on müügil eri tugevusega tablettidena. Tugevused on 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Arst ütleb teile, millise tugevusega ja kui mitu tabletti teil tuleb võtta.

GIST-i ravi

Soovitatav annus on 300 mg suu kaudu üks kord ööpäevas.

Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosi ravi

Soovitatav annus on 200 mg suu kaudu üks kord ööpäevas.

Kui teil on maksaprobleeme, võib arst alustada teil ravi AYVAKYT'i väiksema annusega.

Kõrvaltoimete ilmnemisel võib arst teie annust muuta, ravi ajutiselt katkestada või ravi lõplikult lõpetada. Ärgu muutke oma annust ega lõpetage AYVAKYT'i võtmist enne, kui arst seda soovib.

Neelake AYVAKYT'i tabletti/tabletid tervelt alla klaasi veega ja tühja kõhuga. Ärgu sööge vähemalt 2 tundi enne ja vähemalt 1 tund pärast AYVAKYT'i võtmist.

Kui oksendate pärast AYVAKYT'i võtmist, ärge võtke lisaannust. Võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Kui te võtate AYVAKYT'i rohkem, kui ette nähtud

Kui olete kogemata liiga palju tablette võtnud, rääkige kohe oma arstiga. Võite vajada arstiabi.

Kui te unustate AYVAKYT'i võtta

Kui unustate AYVAKYT'i annuse võtta, võtke see niipea, kui see teile meelde tuleb, välja arvatud juhul, kui teie järgmine kavandatud annus on järgmise 8 tunni jooksul. Võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Ärgu võtke kahte annust kaheksa tunni jooksul, et unustatud annust korvata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest nähtudest (vt ka lõik 2):

- tugev peavalu, nägemisprobleemid, tugev unisus, ühe kehapoole tugev nõrkus (ajuverejooksu tunnused);
- mälukaotus, muutused mälus või segasus (kognitiivse mõju sümptomid)

GIST-iga patsientidel võivad muud kõrvaltoimed olla muu hulgas:

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- isu vähenemine
- mälukaotus, muutused mälus või segasus (kognitiivne mõju)
- pearinglus
- muutunud maitsemeel
- suurenenud pisaravool
- kõhuvalu
- iiveldus, öökimine ja oksendamine
- kõhulahtisus
- silmade, huulte, suu ja naha kuivus
- kõrvetised
- juuste värvi muutus
- lööve
- tursed (nt jalad, pahkluu, nägu, silm, liiges)
- väsimus
- vereanalüüsid, mis näitavad punaste vereliblede (aneemia) ja valgete vereliblede vähenemist
- vereanalüüsid, mis näitavad suurenenud koormust maksale ja maksas toodetava aine bilirubiini kõrget sisaldust

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- punane või valulik silm, hägune nägemine
- dehüdratsioon
- madal albumiinisaldus veres
- depressioon
- ärevus
- uinumisprobleemid (unetus)
- ajuverejooks
- vähenenud tajutavus, tuimus, kipitus või suurenenud tundlikkus käte ja jalgade valu suhtes
- nõrkustunne või ebaharilik unisus
- kõnehäired või kähe hääl
- liikumishäire
- peavalu
- värinad
- silmaverejooks
- suurenenud valgustundlikkus
- kõrgenenud vererõhk
- õhupuudustunne
- köha, sealhulgas rögaeritusega köha
- seedetrakti verejooks
- ninakinnisus
- vedelikupeetus kõhus
- kõhukinnisus, kõhupuhitus (gaas)
- raskused neelamisel
- valulikud suu, huuled või keel, kandidoos

- suurenenud süljevool
- punetav või sügelev nahk
- naha värvuse muutus
- juuste väljalangemine
- valu
- lihasspasmid
- veri uriinis
- palavik või üldine ebamugavustunne
- muutused südame elektrilises aktiivsuses
- kehakaalu tõus või langus
- vereanalüüsid, mis näitavad trombotsüütide vähest arvu veres, sageli koos kergesti tekkivate veritsuste või sinikatega
- vereanalüüsid, mis näitavad mineraalide sisalduse muutumist veres
- vereanalüüsid, mis näitavad neerufunktsiooni langust
- vereanalüüsid, mis näitavad lihaste suurenenud lagunemist

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- kasvaja verejooks
- vedeliku kogunemine südame ümber
- verejooks maksas

Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientidel võivad muud kõrvaltoimed olla järgmised

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- maitse muutumine
- mäluhäired, mälu muutused või segasus (kognitiivsed toimed)
- kõhulahtisus
- iiveldus, öökimine ja oksendamine
- juuste värvuse muutus
- tursed (nt jalaalabad, hüppeliiges, nägu, silmad, liigesed)
- väsimus
- vereanalüüsid näitavad trombotsüütide (vereliistakute) vähesust, mis on sageli seotud kergesti tekkivate verevalumite või verejooksudega
- vereanalüüsid näitavad erütrotsüütide (punaliblede) vähesust (aneemia) ja leukotsüütide (valgeliblede) vähesust

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- peavalu
- pearinglus
- vähenenud tundlikkus, tuimus, torkimistunne või suurenenud valutundlikkus kätes ja jalgades
- ajuverejooks
- suurenenud pisaraeritus
- ninaverejooks
- õhupuudus
- kõrvetised
- vedeliku kogunemine kõhuõõnde
- silmade, huulte, suu ja naha kuivus
- kõhukinnisus, kõhupuhitus (gaasid)
- kõhuvalu
- seedetrakti verejooks
- lööve
- juuste väljalangemine
- valu
- kehakaalu suurenemine
- muutused südame elektrilises aktiivsuses
- verevalumite teke

- vereanalüüsid näitavad suurenenud koormust maksale ja suurt bilirubiinisaldust (maksas toodetav aine)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- vedelik südame ümber
- punane või sügelev nahk
- vereanalüüsid, mis näitavad vähenenud neerufunktsiooni

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas AYVAKYT'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni / EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate et pudel on kahjustatud või sellel on märke tahtlikust muutmisest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida AYVAKYT sisaldab

- Toimeaine on avapritiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg avapritiniibi.
- Muud koostisosad on:
 - tableti tuum sisaldab mikrokristallilist tselluloosi, kopovidooni, naatriumkroskarmelloosi ja magneesiumstearaati (vt lõik 2 „AYVAKYT sisaldab naatriumi“);
 - tableti kate sisaldab talki, makrogooli 3350, polü(vinüülalkoholi) ja titaandioksiidi (E171);
 - trükivärv sisaldab šellaki glasuuri 45% (20% ulatuses esterdatud) etanoolis, briljantsinist FCF (E133), titaandioksiidi (E171), musta raudoksiidi (E172) ja propüleenglükooli.

Kuidas AYVAKYT välja näeb ja pakendi sisu

AYVAKYT 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed, valged tabletid pikkusega 16 mm ja laiusega 8 mm, mille ühele küljele on trükitud sinise tindiga „BLU” ja teisele „200”.

AYVAKYT'i tarnitakse pudelis, mis sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas karbis on üks pudel.

Hoidke desikanti kanister pudelis

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Ελλάδα, Κύπρος

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

AYVAKYT 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid avapritiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on AYVAKYT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne AYVAKYT'i võtmist
3. Kuidas AYVAKYT'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas AYVAKYT'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on AYVAKYT ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on AYVAKYT

AYVAKYT on ravim, mis sisaldab toimeainena avapritiniibi.

Milleks AYVAKYT'i kasutatakse

AYVAKYT'i kasutatakse täiskasvanutel gastrointestinaalseks stromaalseks kasvajakaks (GIST) nimetatava seedetrakti vähi raviks siis, kui seda ei saa kirurgiliselt ravida (mitteresetseeritav) või kui see on levinud teistesse kehaosadesse (metastaatiline) ning millel on spetsiifiline mutatsioon (D842V) geenis, mis reguleerib trombotsüütidest pärit kasvufaktori retseptor alfa (PDGFRA) proteiini kinaasi.

Kuidas AYVAKYT toimib

AYVAKYT takistab kehas valkude rühma kinaaside aktiivsust. Kaugelearenenud süsteemse mastotsütoosiga patsientide nuumrakkudes või vähki moodustavates rakkudes on tavaliselt toimunud muutused (mutatsioonid) spetsiifiliste kinaaside tootmises osalevates geenides, mis on seotud nende rakkude kasvu ja levimisega.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas AYVAKYT toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne AYVAKYT'i võtmist

AYVAKYT'i ei tohi võtta

- kui olete avapritiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne AYVAKYT'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- **kui teil on viimasel aastal olnud veresoonte aneurüsm** (veresoonte seina laienemine ja nõrgenemine) või **ajuverejooks**;
- **kui võtate ravimit, mis trombide ennetamiseks verd vedeldavad, näiteks varfariin või fenprokumoon.**

Ravimi puhul on vaja olla eriliselt ettevaatlik:

- teil võivad tekkida sellised sümptomid nagu **tugev peavalu, nägemisprobleemid, suur unisus või suur nõrkus ühes kehapooles (aju verejooksu sümptomid)**. Nende ilmnemise korral pöörduge kohe arsti poole ja katkestage ajutiselt ravi.
- Ravi selle ravimiga võib põhjustada **suuremat verejooksu ohtu**. Avapritiniib võib põhjustada seedesüsteemi, näiteks mao, pärasoole või soole verejooksu. GIST-iga patsientidel võib avapritiniib põhjustada ka maksaverejooksu, samuti kasvaja veritsust. Rääkige oma arstile, kui teil on olnud verejooksuprobleeme. Enne avapritiniibi võtmise alustamist võib arst otsustada teha teile vereanalüüse. Pöörduge viivitamata arsti poole, kui teil tekivad järgmised sümptomid: veri väljaheites või must väljaheide, kõhuvalu, vere köhimine/oksendamine.
- Teil võib tekkida ka **mälukaotus, muutused mälus või segasustunne (kognitiivse häire sümptomid)**. Avapritiniib võib mõnikord muuta seda, kuidas te mõtlete ja kuidas mäletate infot. Pöörduge oma arsti poole nende sümptomite ilmnemisel või kui mõni pereliige, hooldaja või keegi teine, kes teid tunneb, märkab, et unustate või olete segaduses.
- Ravi ajal selle ravimiga rääkige kohe oma arstile, **kui olete väga kiiresti kaalus juurde võtnud, kui teil tekivad näo või jäsemete turse, hingamisraskused või esineb hingeldus**. See ravim võib põhjustada teie kehas vedelikupeetust (tugevat vedelikupeetust).
- Avapritiniib võib põhjustada **südame rütmihäireid**. Avapritiniibiga ravimise ajal võib arst teha uuringuid nende probleemide hindamiseks. Rääkige oma arstile, kui teil on selle ravimi kasutamise ajal pearinglus, nõrkus või teil on ebanormaalsed südamelöögid.
- Teil võivad tekkida **rasked mao- ja sooleprobleemid (kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine)**. Nende sümptomite ilmnemisel pöörduge viivitamata arsti poole.
- Te võite selle ravimi võtmise ajal muutuda **päikese suhtes tundlikumaks**. Oluline on katta päikesele avatud nahapiirkondi ja kasutada kõrge kaitsefaktoriga (SPF) päikesekaitsetooteid.

Avapritiniibi võtmise ajal palub arst teil regulaarselt vereanalüüse teha. Samuti kaalutakse teid regulaarselt.

Lisateavet vt lõik 4.

Lapsed ja noorukid

AYVAKYT'i kasutamist lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud. Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele või noorukitele.

Muud ravimid ja AYVAKYT

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. AYVAKYT võib mõjutada teiste ravimite toimimist ja mõned muud ravimid võivad mõjutada selle ravimi toimet.

Öelge oma arstile või apteekrile enne AYVAKYT'i võtmist, kui võtate mõnda ravimit järgmistest:

Järgmised ravimid võivad tugevdada avapritiniibi toimet ja suurendada selle kõrvaltoimeid:

- botsepreviir – kasutatakse C-hepatiidi raviks;
- kobitsistaat, indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir – kasutatakse HIV-infektsiooni/AIDSi raviks;
- klaritromütsiin, erütromütsiin, telitromütsiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool – kasutatakse tõsiste seeninfektsioonide raviks;

- konivaptaan – vere madala naatriumisalduse (hüponatreemia) raviks.

Järgmised ravimid võivad avapritiniibi toimet vähendada:

- rifampitsiin – kasutatakse tuberkuloosi ja mõnede teiste bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- karbamasepiin, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon, fenobarbitaal – kasutatakse epilepsia raviks;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) – taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- bosentaan – kasutatakse kõrge vererõhu raviks;
- efavirens ja etraviriin – kasutatakse HIV-infektsiooni/AIDSi raviks;
- modafiniil – kasutatakse unehäirete raviks;
- dabrafeniib – kasutatakse teatud vähivormide raviks;
- naftsilliin – kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- deksametasoon – kasutatakse põletiku vähendamiseks.

See ravim võib mõjutada järgmiste ravimite toimet või suurendada nende kõrvaltoimeid:

- alfentaniil – kasutatakse valu kontrolli all hoidmiseks operatsioonide ja meditsiiniliste protseduuride ajal;
- atasanaviir – kasutatakse HIV-infektsiooni/AIDSi raviks;
- midasolaam – kasutatakse anesteesia, sedatsiooni või ärevuse vähendamiseks;
- simvastatiin – kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks;
- siroliimus, takroliimus – kasutatakse siiriku hülgamise ennetamiseks.

Pidage enne mis tahes ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

AYVAKYT koos toidu ja joogiga

AYVAKYT'iga ravimise ajal ei tohi te juua greibimahla ega süüa greipi.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Seda ravimit ei soovitata kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Vältige selle ravimiga ravimise ajal rasestumist, kuna see võib loodet kahjustada. Arst arutab teiega AYVAKYT'i võtmise võimalikke riske raseduse ajal.

Enne selle ravimiga ravi alustamist võib arst kontrollida, kas olete rase.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Mehed, kellel on rasestumisvõimeline naispartner, peavad ravi ajal ja vähemalt 2 nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Arutage oma arstiga tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid, mis võivad teile sobida.

Imetamine

Rääkige oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kavatsete seda teha. Ei ole teada, kas AYVAKYT eritub rinnapiima. Ravi ajal selle ravimiga ja vähemalt 2 nädalat pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita. Rääkige oma arstiga, kuidas selle aja jooksul paremini last toita.

Viljakus

AYVAKYT võib meestel ja naistel põhjustada viljakusprobleeme. Kui see teile muret teeb, pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

AYVAKYT võib põhjustada sümptomeid, mis mõjutavad teie keskendumis- ja reageerimisvõimet (vt lõik 4). Seetõttu võib AYVAKYT mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui täheldate neid kõrvaltoimeid, olge autojuhtimisel või masinate käsitlemisel eriliselt ettevaatlik.

AYVAKYT sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas AYVAKYT'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millise tugevusega AYVAKYT'i kasutada

AYVAKYT'i soovitatav annus sõltub teie haigusest – vt allpool.

AYVAKYT on müügil eri tugevusega tablettidena. Tugevused on 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Arst ütleb teile, millise tugevusega ja kui mitu tabletti teil tuleb võtta.

GIST-i ravi

Soovitatav annus on 300 mg suu kaudu üks kord ööpäevas.

Kui teil on maksaprobleeme, võib arst alustada teil ravi AYVAKYT'i väiksema annusega.

Kõrvaltoimete ilmnemisel võib arst teie annust muuta, ravi ajutiselt katkestada või ravi lõplikult lõpetada. Ärge muutke oma annust ega lõpetage AYVAKYT'i võtmist enne, kui arst seda soovitab.

Neelake AYVAKYT'i tablett/tabletid tervelt alla klaasi veega ja tühja kõhuga. Ärge sööge vähemalt 2 tundi enne ja vähemalt 1 tund pärast AYVAKYT'i võtmist.

Kui oksendate pärast AYVAKYT'i võtmist, ärge võtke lisaannust. Võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Kui te võtate AYVAKYT'i rohkem, kui ette nähtud

Kui olete kogemata liiga palju tablette võtnud, rääkige kohe oma arstiga. Võite vajada arstiabi.

Kui te unustate AYVAKYT'i võtta

Kui unustate AYVAKYT'i annuse võtta, võtke see niipea, kui see teile meelde tuleb, välja arvatud juhul, kui teie järgmine kavandatud annus on järgmise 8 tunni jooksul. Võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Ärge võtke kahte annust kaheksa tunni jooksul, et unustatud annust korvata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest nähtudest (vt ka lõik 2):

- tugev peavalu, nägemisprobleemid, tugev unisus, ühe kehapoolse tugev nõrkus (ajuverejooksu tunnused);
- mälukaotus, muutused mälus või segasus (kognitiivse mõju sümptomid)

Muud kõrvaltoimed võivad olla järgmised

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- isu vähenemine
- mälukaotus, muutused mälus või segasus (kognitiivne mõju)
- pearinglus
- muutunud maitsemeel
- suurenenud pisaravool

- kõhuvalu
- iiveldus, öökimine ja oksendamine
- kõhulahtisus
- silmade, huulte, suu ja naha kuivus
- kõrvetised
- juuste värvi muutus
- lööve
- tursed (nt jalad, pahkluu, nägu, silm, liiges)
- väsimus
- vereanalüüsid, mis näitavad punaste vereliblede (aneemia) ja valgete vereliblede vähenemist
- vereanalüüsid, mis näitavad suurenenud koormust maksale ja maksas toodetava aine bilirubiini suurt sisaldust

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- punane või valulik silm, hägune nägemine
- dehüdratsioon
- vere madal albumiinisaldus
- depressioon
- ärevus
- uinumisprobleemid (unetus)
- ajuverejooks ajus
- vähenenud tajutav, tuimus, kipitus või suurenenud tundlikkus käte ja jalgade valu suhtes
- nõrkustunne või ebaharilik unisus
- kõnehäired või kähe hääl
- liikumishäire
- peavalu
- värinad
- silmaverejooks
- suurenenud valgustundlikkus
- kõrgeenenud vererõhk
- õhupuudustunne
- ninakinnisus
- köha, sealhulgas rögaeritusega köha
- seedetrakti verejooks
- vedelikupeetus kõhus
- kõhukinnisus, kõhupuhitus (gaas)
- raskused neelamisel
- valulikud suu, huuled või keel, kandidoos
- suurenenud süljevool
- punetav või sügelev nahk
- naha värvuse muutus
- juuste väljalangemine
- valu
- lihasspasmid
- veri uriinis
- palavik või üldine ebamugavustunne
- muutused südame elektrilises aktiivsuses
- kehakaalu tõus või langus
- vereanalüüsid, mis näitavad trombotsüütide vähest arvu veres, sageli koos kergesti tekkivate veritsustega või sinikatega
- vereanalüüsid, mis näitavad mineraalide sisalduse muutumist veres
- vereanalüüsid, mis näitavad neerufunktsiooni langust
- vereanalüüsid, mis näitavad lihaste suurenenud lagunemist

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- kasvaja verejooks
- vedeliku kogunemine südame ümber
- verejooks maksas

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas AYYAKYT'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni / EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate et pudel on kahjustatud või sellel on märke tahtlikust muutmisest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida AYYAKYT sisaldab

- Toimeaine on avapritiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg avapritiniibi.
- Muud koostisosad on:
 - tableti tuum sisaldab mikrokristallilist tselluloosi, kopovidooni, naatriumkroskarmelloosi ja magneesiumstearaati (vt lõik 2 „AYYAKYT sisaldab naatriumi“);
 - tableti kate sisaldab talki, makrogooli 3350, polü(vinüülalkoholi) ja titaandioksiidi (E171);
 - trükivärv sisaldab šellaki glasuuri 45% (20% ulatuses esterdatud) etanoolis, briljantsinist FCF (E133), titaandioksiidi (E171), musta raudoksiidi (E172) ja propüleenglükooli.

Kuidas AYYAKYT välja näeb ja pakendi sisu

AYYAKYT 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed, valged tabletid pikkusega 18 mm ja laiusel 9 mm, mille ühele küljele on trükitud sinise tindiga „BLU” ja teisele „300”.

AYYAKYT'i tarnitakse pudelis, mis sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas karbis on üks pudel.

Hoidke desikanti kanister pudelis

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Ελλάδα, Κύπρος

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/en>.