

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
AYVAKYT 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
AYVAKYT 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
AYVAKYT 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
AYVAKYT 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

AYVAKYT 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg avapritinibia.

AYVAKYT 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg avapritinibia.

AYVAKYT 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg avapritinibia.

AYVAKYT 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg avapritinibia.

AYVAKYT 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg avapritinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

AYVAKYT 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 5 mm ja johon on kaiverrettu tekstiä. Toisella puolella on merkintä ”BLU” ja toisella puolella merkintä ”25”.

AYVAKYT 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 6 mm ja johon on kaiverrettu tekstiä. Toisella puolella on merkintä ”BLU” ja toisella puolella merkintä ”50”.

AYVAKYT 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 9 mm ja jonka toisella puolella on sinisellä musteella painettu merkintä ”BLU” ja toisella puolella merkintä ”100”.

AYVAKYT 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Soikea, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 16 mm ja leveys 8 mm ja jonka toisella puolella on sinisellä musteella painettu merkintä ”BLU” ja toisella puolella merkintä ”200”.

AYVAKYT 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

Soikea, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 18 mm ja leveys 9 mm ja jonka toisella puolella on sinisellä musteella painettu merkintä ”BLU” ja toisella puolella merkintä ”300”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen gastrointestinaalinen stroomakasvain (GIST-kasvain)

AYVAKYT on tarkoitettu monoterapiana sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on leikkaushoitoon soveltumattomia tai etäpesäkkeisiä gastrointestinaalisia stroomakasvaimia (GIST-kasvaimia), joissa on verihiutalekasvutekijäreseptori alfan (PDGFRA) D842V-mutaatio.

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi (AdvSM)

AYVAKYT on tarkoitettu monoterapiana sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on aggressiivinen systeeminen mastosytoosi (ASM), systeeminen mastosytoosi, johon liittyy hematologinen neoplasma (SM-AHN), tai syöttösoluleukemia (MCL), vähintään yhden systeemisen hoidon jälkeen.

Indolentti systeeminen mastosytoosi (ISM)

AYVAKYT on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on indolentti systeeminen mastosytoosi, johon liittyvät keskivaikeat tai vaikeat oireet eivät ole riittävän hyvin hallittavissa oireenmukaisella hoidolla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain terveydenhuollon ammattilainen, joka on perehtynyt avapritinibin käyttöaiheiden mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon (ks. kohta 4.1).

Annostus

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

Avapritinibin suositeltu aloitusannos GIST-kasvaimen hoidossa on 300 mg suun kautta kerran vuorokaudessa tyhjään mahaan (ks. Antotapa). Hoitoa tulee jatkaa, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu haittavaikutuksia, jotka eivät ole hyväksyttävissä.

Potilaan valinnan leikkaushoitoon soveltumattoman tai etäpesäkkeisen PDGFRA D842V -mutaation sisältävän GIST-kasvaimen hoitoon on perustuttava validoituun testimenetelmään.

Avapritinibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä kohtalaisen CYP3A:n estäjän kanssa ei voida välttää, avapritinibin aloitusannosta on pienennettävä 300 mg:sta 100 mg:aan suun kautta kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi

Pitkälle edenneen systeemisen mastosytoosin hoidossa suositeltava avapritinibin aloitusannos on 200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa, tyhjään mahaan (ks. Antotapa). Tämä 200 mg:n annos kerran vuorokaudessa on samalla suositeltu enimmäisannos pitkälle edennyttä systeemistä

mastosytoosia sairastaville potilaille. Tätä annosta ei saa ylittää. Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu haittavaikutuksia, jotka eivät ole hyväksyttävissä.

Avapritinibihoitoa ei suositella potilaille, joiden verihiutaleiden määrä on $< 50 \times 10^9/l$ (ks. taulukko 2 ja kohta 4.4).

Avapritinibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä kohtalaisen CYP3A:n estäjän kanssa ei voida välttää, avapritinibin aloitusannosta on pienennettävä 200 mg:sta 50 mg:aan suun kautta kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

Indolentti systeeminen mastosytoosi

Indolentin systeemisen mastosytoosin hoidossa suositeltava avapritinibin annos on 25 mg suun kautta kerran vuorokaudessa, tyhjään mahaan (ks. Antotapa). Tämä 25 mg:n annos kerran vuorokaudessa on samalla suositeltu enimmäisannos indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastaville potilaille. Tätä annosta ei saa ylittää. Indolentin systeemisen mastosytoosin hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu haittavaikutuksia, jotka eivät ole hyväksyttävissä.

Avapritinibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Riippumatta käyttöaiheesta hoidon keskeyttämistä annoksen pienentämisen kanssa tai ilman sitä voidaan harkita haittavaikutusten hoitamiseksi vaikeusasteen ja kliinisen kuvan perusteella.

Annosta on muutettava suosituksen mukaisesti turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella.

Suosittelut annoksen pienennykset ja muutokset haittavaikutusten vuoksi potilaille, joilla on GIST-kasvain, pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi tai indolentti systeeminen mastosytoosi, on esitetty taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1. Suositellut AYVAKYT-annoksen pienennykset haittavaikutusten vuoksi

Annoksen pienentämiskerta	GIST-kasvain (aloitusannos 300 mg)	Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi (aloitusannos 200 mg)	Indolentti systeeminen mastosytoosi (aloitusannos 25 mg)*
Ensimmäinen	200 mg kerran vuorokaudessa	100 mg kerran vuorokaudessa	25 mg kerran joka toinen vuorokausi
Toinen	100 mg kerran vuorokaudessa	50 mg kerran vuorokaudessa	-
Kolmas	-	25 mg kerran vuorokaudessa	-

* Jos indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavan potilaan annosta on tarpeen pienentää alle annoksen 25 mg kerran joka toinen vuorokausi, hoito on lopetettava.

Taulukko 2. Suositellut AYVAKYT-annoksen muutokset haittavaikutusten vuoksi

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Annoksen muutos
Potilaat, joilla on GIST-kasvain, pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi tai indolentti systeeminen mastosytoosi		
Kallonsisäinen verenvuoto (ks. kohta 4.4)	Kaikki asteet	AYVAKYT-hoito lopetetaan pysyvästi.
Kognitiiviset vaikutukset** (ks. kohta 4.4)	Aste 1	Hoitoa jatketaan samalla annoksella, annosta pienennetään tai hoito keskeytetään, kunnes oireet ovat kohentuneet lähtötilanteen tasolle tai hävinneet. Hoitoa jatketaan samalla annoksella tai pienennetyllä annoksella.
	Aste 2 tai aste 3	Hoito keskeytetään, kunnes oireet ovat kohentuneet lähtötilanteen tasolle, asteelle 1 tai hävinneet. Hoitoa jatketaan samalla annoksella tai pienennetyllä annoksella.
	Aste 4	AYVAKYT-hoito lopetetaan pysyvästi.
Muut haittavaikutukset (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8)	Aste 3 tai aste 4	Hoito keskeytetään, kunnes oireet ovat enintään asteen 2 tasoisia. Hoitoa jatketaan samalla annoksella tai pienennetyllä annoksella, mikäli se on tarpeen.
Potilaat, joilla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi		
Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Alle $50 \times 10^9/l$	Hoito keskeytetään, kunnes verihiutaleiden määrä on $\geq 50 \times 10^9/l$, minkä jälkeen sitä jatketaan pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 1). Jos verihiutaleiden määrä ei toivu yli $50 \times 10^9/l$:n tasolle, on harkittava verihiutalesiirtoa.

* Haittavaikutusten vaikeusaste on arvioitu National Cancer Instituten (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) -kriteerien versioiden 4.03 ja 5.0 pohjalta.

** Päivittäisiin toimintoihin vaikuttavat vähintään asteen 2 haittavaikutukset.

Väliin jääneet annokset

Jos avapritinibiannos jää väliin, potilaan on otettava väliin jäänyt annos, ellei seuraavan aikataulun mukaisen annoksen ottoaika ole 8 tunnin sisällä (ks. Antotapa). Jos annosta ei ole otettu vähintään 8 tuntia ennen seuraavaa annosta, annos on jätettävä väliin ja potilaan on jatkettava hoitoa seuraavan aikataulun mukaisen annoksen kohdalla.

Jos oksentelua esiintyy avapritinibiannoksen ottamisen jälkeen, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta, vaan hänen on jatkettava hoitoa seuraavan aikataulun mukaisen annoksen kohdalla.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttamista ei suositella 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille (ks. kohta 5.2). Indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavista 75-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista on vain vähän kliinisiä tietoja (ks. kohta 5.1).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini viitealueella ja aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) yli viitealueen ylärajan tai kokonaisbilirubiini yli 1–1,5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ASAT-arvo) tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiiniarvo yli 1,5–3,0 kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ASAT-arvo). Aloitussannoksen muuttamista suositellaan potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C). GIST-potilailla avapritinibin aloitusannos on tällöin pienennettävä 300 mg:sta 200 mg:aan suun kautta kerran vuorokaudessa, pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla 200 mg:sta 100 mg:aan suun kautta kerran vuorokaudessa ja indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla 25 mg:sta suun kautta kerran vuorokaudessa 25 mg:aan suun kautta joka toinen vuorokausi (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (Cockcroft-Gaultin yhtälöllä arvioitu kreatiniinipuhdistuma 30–89 ml/min). Avapritinibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min). Näin ollen sen käyttöä ei voida suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2.).

Pediatriset potilaat

AYVAKYT-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

AYVAKYT otetaan suun kautta.

Tabletit otetaan tyhjään mahaan vähintään 1 tunti ennen ateriaa tai aikaisintaan 2 tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 5.2).

Potilaan on nieltävä tabletit kokonaisina vesilasillisen kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuodot

Avapritinibin käytön yhteydessä on havaittu verenvuotohaittatapahtumien, mukaan lukien vakavien ja vaikea-asteisten verenvuotojen, kuten maha-suolikanavan verenvuotojen ja kallonsisäisten verenvuotojen, lisääntymistä potilailla, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi. Maha-suolikanavan verenvuodot olivat yleisimmin raportoituja verenvuotoihin liittyviä haittavaikutuksia avapritinibihoiton aikana potilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain. GIST-potilailla ilmeni myös maksan ja kasvaimen verenvuotoa (ks. kohta 4.8).

Potilaita, joilla on GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, on seurattava verenvuotoon liittyvien haittavaikutusten varalta ja rutiininomaisen seurannan tulee sisältää lääkärin tekemiä kliinisiä tutkimuksia. Täydellistä verenkuvaa mukaan lukien verihiutaleiden määrää sekä koagulaatioparametreja on seurattava potilailla, joilla on GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, erityisesti potilailla, joilla on verenvuodolle altistavia sairauksia, sekä potilailla, jotka saavat hoitoa antikoagulanteilla (esim. varfariinilla ja fenprokumonilla) tai muilla samanaikaisesti käytettävillä lääkevalmisteilla, jotka lisäävät verenvuotoriskiä.

Kallonsisäiset verenvuodot

Kallonsisäisiä verenvuotoja on ilmennyt haittavaikutuksena avapritinibihoitoa saaneilla potilailla, joilla on GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi.

Ennen avapritinibihoiton aloittamista millä tahansa annoksella kallonsisäisen verenvuodon riski on arvioitava huolellisesti potilailla, joilla on mahdollinen suurentunut riski siihen, kuten potilailla, joilla on edeltävän vuoden aikana esiintynyt verisuonen aneurysma, kallonsisäinen verenvuoto tai aivoverenkiertohäiriö, jotka saavat samanaikaista hoitoa antikoagulanteilla tai joilla on trombosytopenia.

Potilaiden, joilla esiintyy kliinisesti merkittäviä neurologisia merkkejä ja oireita (esim. voimakas päänsärky, näköhäiriöt, uneliaisuus ja/tai paikallinen heikkous) avapritinibihoiton aikana, on keskeytettävä avapritinibin käyttö ja ilmoitettava asiasta välittömästi terveydenhuollon ammattilaiselle. Aivojen magneettikuvaus (MRI) tai tietokonetomografia (TT) voidaan toteuttaa lääkärin harkinnan mukaan oireiden vaikeusasteen ja kliinisen kuvan perusteella.

Potilailla, joilla havaitaan avapritinibihoiton aikana kallonsisäinen verenvuoto, avapritinibin käyttö on lopetettava pysyvästi käyttöaiheesta ja haittavaikutuksen vaikeusasteesta riippumatta (ks. kohta 4.2).

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

Vakavia kallonsisäisiä verenvuototapauksia on raportoitu avapritinibihoitoa saavilla potilailla, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain (ks. kohta 4.8). Tarkkaa mekanismia ei tunneta.

Avapritinibin käytöstä potilaille, joilla on aivoetäpesäkkeitä, ei ole olemassa kliinisistä tutkimuksista peräisin olevaa kokemusta.

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi

Vakavia kallonsisäisiä verenvuototapauksia on raportoitu avapritinibihoitoa saavilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi (ks. kohta 4.8). Tarkkaa mekanismia ei tunneta. Kallonsisäisen verenvuodon insidenssi oli korkeampi potilailla, joiden verihiutaleiden määrä oli $< 50 \times 10^9/l$, sekä potilailla, joiden aloitusannos oli ≥ 300 mg.

Edellä mainittujen seikkojen vuoksi verihytaleiden määrä on mitattava ennen hoidon aloittamista. Avapritinibin käyttöä ei suositella potilaille, joiden verihytaleiden määrä on $< 50 \times 10^9/l$. Hoidon aloittamisen jälkeen verihytaleiden määrä on mitattava 2 viikon välein ensimmäisten 8 viikon aikana lähtötilanteen verihytaleiden määrästä riippumatta. 8 viikon hoidon jälkeen verihytaleiden määrää seurataan 2 viikon välein (tai tiheämmin, jos kliinisesti on tarpeen), jos arvot ovat $< 75 \times 10^9/l$, 4 viikon välein, jos arvot ovat $75\text{--}100 \times 10^9/l$, ja kliinisen tarpeen mukaisesti, jos arvot ovat $> 100 \times 10^9/l$.

Verihytaleiden määriä, jotka ovat $< 50 \times 10^9/l$, hoidetaan keskeyttämällä tilapäisesti avapritinibihoito. Verihytaleesiirto voi olla tarpeen, ja taulukossa 2 olevaa suositeltua muutettua annosta on käytettävä (ks. kohta 4.2). Kliinisissä tutkimuksissa trombositopenia yleensä korjaantui avapritinibiannoksen pienentämisen tai hoidon keskeyttämisen myötä. Enimmäisannos pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia sairastaville potilaille on 200 mg kerran vuorokaudessa.

Kognitiiviset vaikutukset

Kognitiivisia vaikutuksia, kuten muistin heikkeneminen, kognitiivinen häiriö, sekavuustila ja enkefalopatia, voi ilmetä avapritinibihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Kognitiivisten vaikutusten mekanismeja ei tunneta.

On suositeltavaa, että potilaita, joilla on GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, seurataan kliinisesti kognitiivisten tapahtumien merkkien ja oireiden, kuten uusien tai lisääntyneiden muistinmenetys-, sekavuus- ja/tai kognitiivisten toimintojen oireiden, varalta. Potilaan, jolla on GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, on ilmoitettava terveydenhuollon ammattilaiselle välittömästi, jos hänellä ilmenee uusia tai pahenevia kognitiivisia oireita.

Jos potilaalla, jolla on GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, havaitaan avapritinibihoitoon liittyviä kognitiivisia vaikutuksia, on noudatettava taulukossa 1 esitettyä suositeltua annoksen muuttamista (ks. kohta 4.2). Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen paransi asteen ≥ 2 kognitiivisia vaikutuksia toimenpiteettömyyteen verrattuna.

Indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla kognitiiviset vaikutukset voivat kuulua taudin oireisiin. Potilaan, jolla on indolentti systeeminen mastosytoosi, on ilmoitettava terveydenhuollon ammattilaiselle, jos hänellä ilmenee uusia tai pahenevia kognitiivisia oireita.

Nesteen kertyminen

Nesteen kertymistä, mukaan lukien vaikea-asteiset paikalliset turvotukset (kasvojen turvotus, periorbitaalinen turvotus, perifeerinen turvotus ja/tai pleuraeffuusio) tai yleistyneet turvotukset, on raportoitu vähintään esiintymistiheydellä ”yleinen” avapritinibia käyttäneillä potilailla, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain. Muita paikallisia turvotuksia (kurkunpään turvotus ja/tai perikardiaalinen effuusio) on raportoitu melko harvinaisina (ks. kohta 4.8).

Pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla on havaittu paikallista turvotusta (kasvojen turvotus, periorbitaalinen turvotus, perifeerinen turvotus, keuhkoedeema, perikardiaalinen effuusio ja/tai pleuraeffuusio) tai yleistynyttä turvotusta sekä askitesta vähintään esiintymistiheydellä ”yleinen” (ks. kohta 4.8). Muita paikallisia turvotuksia (kurkunpään turvotus) on raportoitu melko harvinaisina.

Siksi on suositeltavaa, että potilaat, joilla on GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, arvioidaan näiden haittavaikutusten varalta, mukaan lukien painon ja hengitystieoireiden säännöllinen arviointi. Odottamaton nopea painon nousu tai nesteen kertymiseen viittaavat hengitystieoireet on tutkittava huolellisesti, ja asianmukainen tukihoido ja hoitotoimenpiteet, kuten diureettien anto, on aloitettava. Potilailla, joilla on GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, ja joilla ilmenee askitesta, on suositeltavaa arvioida askiteksen etiologia.

Indolentia systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla on raportoitu paikallista turvotusta (perifeerinen turvotus, kasvojen turvotus) vähintään esiintymistiheydellä ”yleinen” (ks. kohta 4.8).

QT-ajan pidentyminen

QT-ajan pidentymistä on havaittu avapritinibihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). QT-ajan pidentyminen voi lisätä ventrikulaaristen arytmioiden, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian, riskiä.

Avapritinibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, ja joilla on todettu QT-ajan pidentymistä tai joilla on QT-ajan pidentymisen riski (esim. samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden, olemassa olevan sydänsairauden ja/tai elektrolyyttihäiriöiden vuoksi). Samanaikaista antoa voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa on vältettävä kohonneen haittavaikutusten riskin takia, mukaan lukien QT-ajan pidentyminen ja siihen liittyvät rytmihäiriöt (ks. kohta 4.5). Mikäli samanaikaista kohtalaisten CYP3A4:n estäjien käyttöä ei voida välttää, ks. kohdasta 4.2 annoksen muuttamista koskevat ohjeet.

Sydänsähkökäyrällä (EKG) toteutettavia QT-ajan arviointeja on harkittava potilaille, joilla on GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, jos avapritinibia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat pidentää QT-aikaa.

Indolentia systeemistä mastosytoosia sairastaville potilaille EKG:lla toteutettavia QT-ajan arviointeja on harkittava, etenkin potilaille, joilla on samanaikaisia QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä tekijöitä (esim. ikä, olemassa olevat sydämen rytmihäiriöt).

Ruoansulatuselimistö

Ripuli, pahoinvointi ja oksentelu olivat yleisimmin raportoituja ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia potilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi (ks. kohta 4.8). Potilaat, joilla on GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, ja joilla ilmenee ripulia, pahoinvointia ja oksentelua, on arvioitava sairauteen liittyvien etiologioiden poissulkemiseksi. Hoitoa edellyttävien ruoansulatuselimistön haittavaikutusten tukihoido voi sisältää lääkevalmisteita, joilla on antiemeettisiä, ripulia ehkäiseviä tai antasidisia ominaisuuksia.

Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia saavien GIST-potilaiden ja pitkälle edennyttä mastosytoosia sairastavien potilaiden nesteytystilaa on seurattava tarkoin ja hoidettava tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisesti.

Laboratoriokokeet

Avapritinibihoitoon potilailla, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, on liittynyt anemiaa, neutropeniaa ja/tai trombositopeniaa. Potilailla, joilla on GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, täydellinen verenkuvaa on tutkittava säännöllisesti avapritinibihoiton aikana. Katso myös kallonsisäistä verenvuotoa koskevat tiedot tästä kohdasta edellä ja kohdasta 4.8.

Avapritinibihoitoon potilailla, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, on liittynyt bilirubiini- ja maksan transaminaasiarvojen kohoamista (ks. kohta 4.8). Maksan toimintaa (transaminaasiarvoja ja bilirubiinia) on seurattava säännöllisesti avapritinibihoitoa saavilla potilailla, joilla on GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi.

CYP3A4:n estäjät ja induktorit

Samanaikaista antoa voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa on vältettävä, koska se saattaa suurentaa avapritinibin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Samanaikaista antoa voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n induktorien kanssa on vältettävä, koska se saattaa pienentää avapritinibin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

Valoherkkyysoireet

Suoralle auringonvalolle altistumista on vältettävä tai se on minimoitava avapritinibihoitoon liittyvän valotoksisuuden riskin vuoksi. Potilaita on neuvottava käyttämään suojatoimenpiteitä, kuten suojaavia vaatteita ja aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikuttavat aineet, joilla voi olla vaikutusta avapritinibiin

Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A:n estäjät

Avapritinibin samanaikainen anto voimakkaan CYP3A:n estäjän kanssa suurensi avapritinibin pitoisuutta plasmassa ja saattaa johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen. Kun itrakonatsolia (200 mg kahdesti vuorokaudessa päivänä 1 ja sen jälkeen 200 mg kerran vuorokaudessa 13 vuorokauden ajan) annettiin samanaikaisesti avapritinibin 200 mg:n kerta-annoksen kanssa päivänä 4 terveille tutkittaville, avapritinibin $C_{\max}$ -pitoisuus suureni 1,4-kertaiseksi ja $AUC_{0-\infty}$ -arvo 4,2-kertaiseksi verrattuna pelkän 200 mg:n avapritinibiannoksen antoon.

Avapritinibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa on vältettävä. Niitä ovat esimerkiksi sienilääkkeet, mukaan lukien ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli, tietyt makrolidit, kuten erytromysiini, klaritromysiini ja telitromysiini, HIV-infektion/AIDSin hoitoon käytettävät vaikuttavat aineet, kuten kobisistaatti, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri ja sakinaviiri, hyponatremian hoitoon käytettävä konivaptaani ja maksatulehduksen hoitoon käytettävä bosepreviiri sekä grippi ja grippimehu. Jos samanaikaista käyttöä kohtalaisen CYP3A:n estäjän kanssa ei voida välttää, avapritinibin aloitusannosta on pienennettävä 300 mg:sta 100 mg:aan suun kautta kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on GIST-kasvain, ja 200 mg:sta 50 mg:aan suun kautta kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi. Avapritinibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa on vältettävä potilaille, joilla indolentti systeeminen mastosytoosi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A:n induktorit

Avapritinibin samanaikainen anto voimakkaan CYP3A:n induktorin kanssa pienensi avapritinibin pitoisuutta plasmassa ja saattaa heikentää avapritinibin tehoa. Kun rifampisiinia (600 mg kerran vuorokaudessa 18 vuorokauden ajan) annettiin samanaikaisesti avapritinibin 400 mg:n kerta-annoksen kanssa päivänä 9 terveille tutkittaville, avapritinibin $C_{\max}$ -pitoisuus pieneni 74 % ja $AUC_{0-\infty}$ -arvo 92 % verrattuna pelkän 400 mg:n avapritinibiannoksen antoon.

Avapritinibin samanaikaista antoa voimakkaiden ja kohtalaisten CYP3A:n induktorien kanssa on vältettävä. Niitä ovat esimerkiksi deksametasoni, fenytoiini, karbamatsapiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fosfenytoini, primidoni, bosentaani, efavirensi, etraviriini, modafiniili, dabrafenibi, nafsilliini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

Avapritinibin vaikutus muihin vaikuttaviin aineisiin

In vitro -tutkimukset osoittivat, että avapritinibi on CYP3A:n suora estäjä ja ajasta riippuvainen CYP3A:n estäjä. Näin ollen avapritinibi saattaa suurentaa sellaisten samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa, jotka ovat CYP3A:n substraatteja.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että avapritinibi on CYP3A:n induktori. Näin ollen avapritinibi saattaa pienentää sellaisten samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa, jotka ovat CYP3A:n substraatteja.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa avapritinibia samanaikaisesti terapeuttiselta indeksiltään kapeiden CYP3A:n substraattien kanssa, koska niiden pitoisuudet plasmassa saattavat muuttua.

Avapritinibi on P-gp:n, BCRP:n, MATE1:n, MATE2-K:n ja BSEP:n estäjä *in vitro*. Näin ollen avapritinibi saattaa muuttaa näiden kuljettajaproteiinien samanaikaisesti annettujen substraattien pitoisuuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava, että avapritinibi voi aiheuttaa haittaa sikiölle (ks. kohta 5.3).

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen AYVAKYT-hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 viikon ajan viimeisen AYVAKYT-annoksen jälkeen. Miesten, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 2 viikon ajan viimeisen AYVAKYT-annoksen jälkeen.

Potilasta on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos hän tulee tai epäilee tulleensa raskaaksi AYVAKYT-valmisteen käytön aikana.

Raskaus

Avapritinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

AYVAKYT-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Jos AYVAKYT-valmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi AYVAKYT-hoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö avapritinibi tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon.

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Imetys on lopetettava AYVAKYT-hoidon ajaksi ja kahden viikon ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

AYVAKYT-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehtyjen ei-kliinisten löydösten perusteella avapritinibihoito saattaa kuitenkin heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

AYVAKYT voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten kognitiivisia vaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Potilaille on kerrottava mahdollisista keskittymis- ja reaktiokykyyn vaikuttavista haittavaikutuksista. Potilaiden, joille ilmaantuu näitä haittavaikutuksia, on oltava erityisen varovaisia autoa ajaessaan tai koneita käyttäessään.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuustietokanta sisältää tiedot yhteensä 585 GIST-potilaasta (kaikki annokset), joista 550 sai avapritinibia aloitusannoksella 300 mg tai 400 mg, 193 potilaasta, jotka olivat mukana pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia koskeissa tutkimuksissa (kaikki annokset) ja joista 126 potilasta sai avapritinibia 200 mg:n aloitusannoksella, sekä 246:sta indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavasta potilaasta (annokset 25–100 mg), joista 141 potilasta sai avapritinibia suositellulla 25 mg:n annoksella PIONEER-tutkimuksen pivotaalisessa osassa 2 (ks. kohta 5.1).

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

Yleisimpiä minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia avapritinibihoidon aikana 300 mg:n tai 400 mg:n aloitusannoksella olivat pahoinvointi (45 %), väsymys (40 %), anemia (39 %), periorbitaalinen turvotus (33 %), kasvojen turvotus (27 %), hyperbilirubinemia (28 %), ripuli (26 %), oksentelu (24 %), perifeerinen turvotus (23 %), lisääntynyt kyynelvuoto (22 %), ruokahalun heikkeneminen (21 %) ja muistin heikkeneminen (20 %).

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 23 %:lla avapritinibia saaneista potilaista. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset avapritinibihoidon aikana olivat anemia (6 %) ja pleuraeffuusio (1 %).

Yleisimmät haittavaikutukset, jotka johtivat hoidon pysyvään lopettamiseen, olivat väsymys, enkefalopatia ja kallonsisäinen verenvuoto (kukin < 1 %). Annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat anemia, väsymys, neutrofiilien määrän väheneminen, veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen, muistin heikkeneminen, kognitiivinen häiriö, periorbitaalinen turvotus, pahoinvointi ja kasvojen turvotus.

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi

Yleisimpiä minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia avapritinibihoidon aikana 200 mg:n aloitusannoksella olivat periorbitaalinen turvotus (38 %), trombosytopenia (37 %), perifeerinen turvotus (33 %) ja anemia (22 %).

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 12 %:lla avapritinibia saaneista potilaista. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset avapritinibihoidon aikana olivat subduraalihakematooma (2 %), anemia (2 %) ja verenvuoto (2 %).

Pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 200 mg:n annoksella, 7,1 % sai pysyvään hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia. Kahdella potilaalla (1,6 %) ilmeni subduraalihakematooma. Kognitiivinen häiriö, masentunut mieliala, ripuli, tarkkaavuuden häiriö, hemoglobiiniarvon lasku, hiusten värimuutokset, libidon heikkeneminen, pahoinvointi, neutropenia, ennenaikainen menopaussi ja trombosytopenia ilmenivät kukin yhdellä potilaalla (0,8 %). Annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat trombosytopenia, neutropenia, periorbitaalinen turvotus, kognitiivinen häiriö, perifeerinen turvotus, verihiutaleiden määrän väheneminen, neutrofiilien määrän väheneminen, anemia, astenia, väsymys, nivelkipu, veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen, veren bilirubiiniarvon suureneminen ja veren valkosolujen määrän väheneminen.

Indolentti systeeminen mastosytoosi

PIONEER-tutkimuksen osassa 2 yleisin avapritinibihoidon aikainen haittavaikutus suositellulla 25 mg:n annoksella oli perifeerinen turvotus (12 %). Suurin osa kaikista raportoiduista turvotukseen liittyvistä haittatapahtumista oli asteen 1 haittavaikutuksia (94 % perifeerisestä turvotuksesta ja 90 % kasvojen turvotuksesta), eikä yksikään niistä ollut ≥ 3 tapahtuma tai johtanut hoidon lopettamiseen. Potilailla, jotka saivat avapritinibia suositellulla 25 mg:n annoksella PIONEER-tutkimuksen osassa 2 (N = 141), ei esiintynyt vakavia tai kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia. Hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi < 1 %:lla avapritinibia saaneista potilaista.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Kliinisissä tutkimuksissa ≥ 1 %:lla GIST-potilaista raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla (taulukko 3), paitsi kohdassa 4.4 mainitut haittavaikutukset, jotka on otettu mukaan esiintymistiheydestä huolimatta. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden osalta alla (taulukossa 4) on lueteltu haittavaikutukset, joita raportoitiiin kliinisissä tutkimuksissa vähintään 3 %:lla potilaista. Indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden osalta haittavaikutukset, joita raportoitiiin PIONEER-tutkimuksen osassa 2 vähintään 5 %:lla potilaista on lueteltu taulukossa 5.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

Taulukko 3. Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset avapritinibihoitoa saaneilla potilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

Elinjärjestelmä / yleisyysluokka	Haittavaikutukset	Kaikki asteet %	Asteet ≥ 3 %
Infektiot			
Yleinen	Konjunktiviitti	2,0	-
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			
Melko harvinainen	Kasvaimen verenvuoto	0,2	0,2
Veri ja imukudos			
Hyvin yleinen	Anemia	39,6	20,4
	Valkosolujen määrän väheneminen	14,0	3,1
	Neutrofiilien määrän väheneminen	15,8	8,9
Yleinen	Trombosytopenia	8,4	0,9
	Lymfosyyttien määrän väheneminen	4,7	2,2
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hyvin yleinen	Ruokahalun heikkeneminen	21,1	0,5
Yleinen	Hypofosfatemia	8,9	2,5
	Hypokalemia	6,0	0,9
	Hypomagnesemia	3,8	0,4
	Hyponatremia	1,3	0,7
	Dehydraatio	1,8	0,5
	Hypoalbuminemia	2,4	-
	Hypokalsemia	2,2	0,4
Psyykkiset häiriöt			
Yleinen	Sekavuustila	4,7	0,5
	Masennus	4,2	0,4

Elinjärjestelmä / yleisyysluokka	Haittavaikutukset	Kaikki asteet %	Asteet ≥ 3 %
	Ahdistuneisuus	1,8	-
	Unettomuus	3,8	-
Hermosto			
Hyvin yleinen	Muistin heikkeneminen	22,7	0,9
	Kognitiivinen häiriö	11,8	0,9
	Heitehuimaus	10,5	0,2
	Vaikutus makuaistiin	12,7	-
Yleinen	Kallonsisäinen verenvuoto ¹	1,6	1,1
	Psyykkinen heikentyminen ²	5,6	0,7
	Perifeerinen neuropatia	8,5	0,4
	Uneliaisuus	1,8	-
	Afasia	1,8	-
	Hypokinesia	1,3	0,2
	Päänsärky	8,0	0,2
	Tasapainohäiriö	1,6	-
	Puhehäiriö	4,5	-
	Vapina	2,2	0,2
Melko harvinainen	Enkefalopatia	0,9	0,5
Silmät			
Hyvin yleinen	Lisääntynyt kyynelvuoto	22,2	-
Yleinen	Silmien verenvuoto ³	1,1	-
	Näön sumentuminen	2,9	-
	Sidekalvon verenvuoto	2,4	-
	Valonarkuus	1,6	-
Kuulo ja tasapainoelin			
Yleinen	Kiertohuimaus	2,4	-
Sydän			
Melko harvinainen	Perikardiaalinen effuusio	0,9	0,2
Verisuonisto			
Yleinen	Hypertensio	3,3	1,1
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Yleinen	Pleuraeffuusio	6,0	0,9
	Hengenahdistus	6,0	0,7
	Nenän tukkoisuus	1,5	-
	Yskä	2,2	-
Ruoansulatuselimistö			
Hyvin yleinen	Vatsakipu	10,9	1,1
	Oksentelu	24,2	0,7
	Ripuli	26,4	2,7
	Pahoinvointi	45,1	1,5
	Kuivuminen	10,9	0,2
	Gastroesofageaalinen refluksitauti	12,9	0,5
Yleinen	Maha-suolikanavan verenvuoto ⁴	2,2	1,6
	Askites	7,5	1,3
	Ummetus	5,8	-
	Nielemisvaikeudet	2,4	0,4
	Stomatiitti	2,4	-
	Ilmavaivat	1,6	-
	Liiallinen syljeneritys	1,5	-
Maksa ja sappi			
Hyvin yleinen	Hyperbilirubinemia	27,5	5,8

Elinjärjestelmä / yleisyysluokka	Haittavaikutukset	Kaikki asteet %	Asteet ≥ 3 %
Melko harvinainen	Maksan verenvuoto	0,	0,2
Iho ja ihonalainen kudος			
Hyvin yleinen	Hiusten värimuutokset	15,3	0,2
	Ihottuma	12,7	1,6
Yleinen	Käsi-jalkaoireyhtymä	1,3	-
	Valoherkkyysreaktio	1,1	-
	Ihon hypopigmentaatio	1,1	-
	Kutina	2,9	-
	Alopesia	9,6	-
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Yleinen	Lihaskipu	2,0	-
	Nivelkipu	1,8	-
	Selkäkipu	1,1	-
	Lihaskouristukset	1,6	-
Munuaiset ja virtsatiet			
Yleinen	Akuutti munuaisvaurio	2,0	0,9
	Veren kreatiniiniarvon suureneminen	4,4	-
	Hematuria	1,1	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Hyvin yleinen	Turvotus ⁵	70,2	4,7
	Väsymys	39,6	5,3
Yleinen	Astenia	7,8	1,6
	Kuume	1,8	0,2
	Huonovointisuus	2,5	0,2
	Palelu	2,9	-
Tutkimukset			
Hyvin yleinen	Transaminaasiarvojen suureneminen	12,4	0,9
Yleinen	Pidentynyt sydänsähkökäyrän QT-aika	2,0	0,2
	Veren kreatiiniinifosfokinaasiarvon suureneminen	3,3	0,4
	Painon lasku	7,5	0,2
	Painon nousu	4,7	-
	Veren laktaattidehydrogenaasiarvon suureneminen	1,3	-

¹ Kallonsisäinen verenvuoto (mukaan lukien aivoverenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto, subduraalihakematooma, aivokudoksen hematooma)

² Psykkinen heikentyminen (mukaan lukien tarkkaavuuden häiriö, psykkinen heikentyminen, psykkinen tilan muutokset, dementia)

³ Silmien verenvuoto (mukaan lukien silmien verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, lasiaisen verenvuoto)

⁴ Maha-suolikanavan verenvuoto (mukaan lukien mahaverenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto, ylemmän maha-suolikanavan verenvuoto, peräaukon verenvuoto, meeleena)

⁵ Turvotus (mukaan lukien periorbitaalinen turvotus, perifeerinen turvotus, kasvojen turvotus, silmäluomen turvotus, nesteen kertyminen elimistöön, yleistynyt turvotus, orbitaalinen turvotus, silmien turvotus, turvotus, ääreisturvotus, kasvoturvotus, silmäturvotus, sidekalvon turvotus, kurkunpään turvotus, paikallinen turvotus, huulten turvotus)

-: ≥ 3 asteen haittavaikutuksia ei raportoitu

Taulukko 4. Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset avapritinibihoitoa saaneilla potilailla, joilla oli pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi ja joiden aloitusannos oli 200 mg

Elinjärjestelmä / yleisyysluokka	Haittavaikutukset	Kaikki asteet %	Asteet ≥ 3 %
Veri ja imukudos			
Hyvin yleinen	Trombosytopenia*	46,8	23,0
	Anemia*	23,0	11,9
	Neutropenia*	21,4	19,0
Yleinen	Leukopenia*	8,7	2,4
Psyykkiset häiriöt			
Yleinen	Sekavuustila	1,6	-
Hermosto			
Hyvin yleinen	Vaikutus makuaistiin*	15,9	0,8
	Kognitiivinen häiriö	11,9	1,6
Yleinen	Päänsärky	7,9	-
	Muistin heikentyminen*	5,6	-
	Heitehuimaus	5,6	-
	Perifeerinen neuropatia ¹	4,8	-
	Kallonsisäinen verenvuoto ²	2,4	0,8
Silmät			
Yleinen	Lisääntynyt kyynelvuoto	6,3	-
Sydän			
Melko harvinainen	Perikardiaalinen effuusio	0,8	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Yleinen	Nenäverenvuoto	5,6	-
	Pleuraeffuusio	2,4	-
Ruoansulatuselimistö			
Hyvin yleinen	Ripuli	14,3	1,6
	Pahoinvointi	12,7	-
Yleinen	Oksentelu*	8,7	0,8
	Gastroesofageaalinen refluksitauti*	4,8	-
	Askites*	4,0	0,8
	Kuivuminen*	4,0	-
	Ummetus	3,2	-
	Vatsakipu*	3,2	-
	Maha-suolikanavan verenvuoto ³	2,4	1,6
Maksa ja sappi			
Yleinen	Hyperbilirubinemia*	7,9	0,8
Iho ja ihonalainen kudokset			
Hyvin yleinen	Hiusten värimuutokset	15,1	-
Yleinen	Ihottuma*	7,9	0,8
	Alopesia	7,1	-
Melko harvinainen	Valoherkkyysreaktio	0,8	-
Munuaiset ja virtsatiet			
Melko harvinainen	Akuutti munuaisvaurio*	0,8	-
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Yleinen	Nivelkipu	4,8	0,8

Elinjärjestelmä / yleisyysluokka	Haittavaikutukset	Kaikki asteet %	Asteet ≥ 3 %
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Hyvin yleinen	Turvotus ⁴	69,8	4,8
	Väsymys*	18,3	2,4
Yleinen	Kipu	3,2	-
Tutkimukset			
Yleinen	Painon nousu	6,3	-
	Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen	4,8	1,6
	Transaminaasiarvojen suureneminen *	4,8	-
	Pidentynyt sydänsähkökäyrän QT-aika	1,6	0,8
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
Yleinen	Kontuusio	3,2	-

¹Perifeerinen neuropatia (mukaan lukien parestesia, perifeerinen neuropatia, hypoestesia)

²Kallonsisäinen verenvuoto (mukaan lukien kallonsisäinen verenvuoto, subduraalihakematooma)

³Maha-suolikanavan verenvuoto (mukaan lukien mahaverenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto, meeleena)

⁴Turvotus (mukaan lukien periorbitaalinen turvotus, perifeerinen turvotus, kasvojen turvotus, silmäluomen turvotus, nesteen kertyminen elimistöön, yleistynyt turvotus, turvotus, ääreisturvotus, kasvoturvotus, silmäturvotus, sidekalvon turvotus, kurkunpään turvotus, paikallinen turvotus)

*Koostuu yhdistetyistä termeistä, jotka edustavat vastaavanlaisia lääketieteellisiä käsitteitä.

-: yhtään haittavaikutusta ei ole raportoitu

Indolentti systeeminen mastosytoosi

Taulukko 5. Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset potilailla, joilla oli indolentti systeeminen mastosytoosi

Elinjärjestelmä/ yleisyysluokka	Haittavaikutukset	Avapritinibi (25 mg kerran vrk:ssa) + paras tukihoido Kaikki asteet %	Asteet ≥ 3 %
Psyykkiset häiriöt			
Yleinen	Unettomuus	5,7	-
Verisuonisto			
Yleinen	Kasvojen punoitus	9,2	1,4
Iho ja ihonalainen kudokset			
Yleinen	Valoherkkyysreaktio	2,8	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Hyvin yleinen	Perifeerinen turvotus ¹	12,1	-
Yleinen	Kasvojen turvotus	7,1	-
Tutkimukset			
Yleinen	Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen	6,4	0,7

¹Perifeerinen turvotus (mukaan lukien perifeerinen turvotus ja ääreisturvotus)

-: yhtään haittavaikutusta ei raportoitu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Kallonsisäinen verenvuoto

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

Kallonsisäistä verenvuotoa ilmeni 10:llä (1,7 %) 585 GIST-potilaasta (kaikki annokset) ja 9:llä (1,6 %) 550 GIST-potilaasta, jotka saivat avapritinibia aloitusannoksella 300 mg tai 400 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Kallonsisäisiä verenvuototapahtumia (kaikki vaikeusasteet) esiintyi 8–84 viikkoa avapritinibihoidon aloittamisen jälkeen. Mediaaniaika kallonsisäisen verenvuototapahtuman ilmenemiseen oli 22 viikkoa. Oireiden kohenemiseen ja häviämiseen kuluvan ajan mediaani oli 25 viikkoa asteen ≥ 2 kallonsisäisen verenvuodon osalta.

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi

Kallonsisäistä verenvuotoa ilmeni yhteensä (riippumatta syy-yhteydestä) 4:llä (3,2 %) 126:sta pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia sairastaneesta potilaasta, jotka saivat avapritinibia aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa, riippumatta verihiutaleiden määrästä ennen hoidon aloittamista. Näistä 4 potilaasta 3:lla tapahtuman arvioitiin liittyneen avapritinibiin (2,4 %).

Kallonsisäisten verenvuototapahtumien riski on korkeampi potilailla, joiden verihiutaleiden määrä on $< 50 \times 10^9/l$. Kallonsisäisiä verenvuototapahtumia ilmeni yhteensä (riippumatta syy-yhteydestä) 3:lla (2,5 %) 121:stä pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia sairastaneesta potilaasta, jotka saivat aloitusannoksena 200 mg kerran vuorokaudessa ja joiden verihiutaleiden määrä oli $\geq 50 \times 10^9/l$ ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4). Näistä 3 potilaasta 2:lla tapahtuman arvioitiin liittyneen avapritinibiin (1,7 %). Niistä 126 potilaasta, joita hoidettiin suositellulla aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa, 5 potilaalla verihiutaleiden määrä oli $< 50 \times 10^9/l$ ennen hoidon aloittamista, ja näistä potilaista 1:llä ilmeni kallonsisäinen verenvuoto.

Kallonsisäisiä verenvuototapahtumia (kaikki vaikeusasteet) esiintyi 12,0–15,0 viikkoa avapritinibihoidon aloittamisen jälkeen. Mediaaniaika kallonsisäisen verenvuototapahtuman ilmenemiseen oli 12,1 viikkoa.

Avapritinibin kliinisissä tutkimuksissa kallonsisäisen verenvuodon insidenssi oli korkeampi potilailla, joita hoidettiin aloitusannoksella ≥ 300 mg kerran vuorokaudessa, kuin potilailla, joita hoidettiin suositellulla aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa. Niistä 50 potilaasta, joita hoidettiin aloitusannoksella ≥ 300 mg kerran vuorokaudessa, 8 potilaalla (16,0 %) ilmeni kallonsisäinen verenvuototapahtuma (riippumatta syy-yhteydestä), riippumatta verihiutaleiden määrästä ennen hoidon aloittamista. Näistä 8 potilaasta 6:lla tapahtuman arvioitiin liittyneen avapritinibiin (12,0 %). Edellä mainituista 50 potilaasta 7:llä verihiutaleiden määrä oli $< 50 \times 10^9/l$ ennen hoidon aloittamista, ja heistä 4:llä ilmeni kallonsisäinen verenvuoto, jonka arvioitiin liittyneen avapritinibiin 3:ssa näistä 4:stä tapauksesta. Niistä 43 potilaasta, joiden verihiutaleiden määrä oli $\geq 50 \times 10^9/l$ ennen hoidon aloittamista, 4:llä ilmeni kallonsisäinen verenvuoto, jonka arvioitiin liittyneen avapritinibiin 3:ssa näistä 4:stä tapauksesta.

Kuolemaan johtaneita kallonsisäisiä verenvuototapahtumia on ilmennyt alle 1 %:lla potilaista, joilla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi (kaikki annokset).

Pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden enimmäisannos on 200 mg kerran vuorokaudessa.

Indolentti systeeminen mastosytoosi

Kallonsisäisiä verenvuotoja ei raportoitu 141:llä indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavalla potilaalla, jotka saivat avapritinibia 25 mg:n annoksella PIONEER-tutkimuksen 24 viikon pituisessa osassa 2.

Kognitiiviset vaikutukset

Avapritinibia saavilla potilailla voi ilmetä useita erilaisia kognitiivisia vaikutuksia, jotka ovat yleensä korjaantuvia (intervention myötä). Kognitiivisia vaikutuksia hoidettiin lääkkeenannon keskeyttämisellä ja/tai annoksen pienentämisellä. Kognitiiviset vaikutukset johtivat avapritinibihoidon pysyvään lopettamiseen 2,7 %:lla potilaista, joilla on GIST-kasvain tai pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi.

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

Kognitiivisia vaikutuksia esiintyi 194:llä (33 %) 585 GIST-potilaasta (kaikki annokset) ja 182 potilaalla (33 %) niistä 550 GIST-potilaasta, jotka saivat avapritinibia aloitusannoksella 300 tai 400 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4). Potilailla, joilla oli tapahtuma (mikä tahansa vaikeusaste), mediaaniaika sen ilmenemiseen oli 8 viikkoa.

Useimmat kognitiiviset vaikutukset olivat asteen 1 häirtävaikutuksia. Asteen ≥ 2 ilmeni 11 %:lla 550 potilaasta. Potilailla, joilla ilmeni asteen ≥ 2 kognitiivinen vaikutus (vaikuttaa päivittäisiin toimintoihin), oireiden kohentumiseen kuluva aika mediaani oli 15 viikkoa.

Muistin heikkenemistä esiintyi 20 %:lla potilaista, ja < 1 % näistä tapahtumista oli asteen 3 tapahtumia. Kognitiivista häiriötä esiintyi 12 %:lla potilaista, ja < 1 % näistä tapahtumista oli asteen 3 tapahtumia. Sekavuustilaa esiintyi 5 %:lla potilaista, ja < 1 % näistä tapahtumista oli asteen 3 tapahtumia. Enkefalopatiaa esiintyi < 1 %:lla potilaista, ja < 1 % näistä tapahtumista oli asteen 3 tapahtumia. Vakavia kognitiivisia häirtävaikutuksia raportoitiin 9:llä 585:stä (1,5 %) GIST-potilaasta (kaikki annokset). Näistä 7/550 (1,3 %) potilasta oli GIST-ryhmässä, joka sai aloitusannoksena joko 300 tai 400 mg kerran vuorokaudessa.

Kaikkiaan 1,3 %:lla potilaista avapritinibihoito oli lopetettava pysyvästi jonkin kognitiivisen vaikutuksen vuoksi.

Kognitiivisia vaikutuksia esiintyi 37 %:lla ≥ 65 -vuotiaista potilaista, jotka saivat aloitusannoksena joko 300 tai 400 mg kerran vuorokaudessa.

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi

Kognitiivisia vaikutuksia esiintyi 51:llä (26 %) 193:sta pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia sairastavasta potilaasta (kaikki annokset) ja 23 potilaalla (18 %) niistä 126:sta pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia sairastavasta potilaasta, jotka saivat avapritinibia aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4). Pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa ja joilla esiintyi minkä tahansa vaikeusasteen tapahtuma, mediaaniaika tapahtuman esiintymiseen oli 12 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–108,1 viikkoa).

Useimmat kognitiiviset vaikutukset olivat asteen 1 häirtävaikutuksia. Asteen ≥ 2 ilmeni 7 %:lla 126 potilaasta, jotka saivat hoitoa aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa. Potilailla, joilla ilmeni asteen ≥ 2 kognitiivinen vaikutus (vaikuttaa päivittäisiin toimintoihin), oireiden kohentumiseen kuluva aika mediaani oli 6 viikkoa.

Niillä pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla, jotka saivat hoitoa aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa, kognitiivisia häiriöitä ilmeni 12 %:lla potilaista, muistihäiriötä 6 %:lla potilaista ja sekavuustilaa 2 %:lla potilaista. Mitkään näistä eivät olleet asteen 4 tapahtumia.

Kognitiivisia vaikutuksia raportoitiin vakavina häirtävaikutuksina yhdellä 193:sta (< 1 %) pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia sairastavasta potilaasta (kaikki annokset). Niitä ei ilmennyt pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden ryhmässä, joka sai aloitusannoksena 200 mg kerran vuorokaudessa.

Yhteensä 1,6 %:lla pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavista potilaista (kaikki annokset) avapritinibihoito oli lopetettava pysyvästi jonkin kognitiivisen haittavaikutuksen takia. Lääkkeenanto oli keskeytettävä 8 %:lla potilaista ja annosta oli pienennettävä 9 %:lla potilaista.

Kognitiivisia vaikutuksia ilmeni 20 %:lla ≥ 65 vuoden ikäisistä potilaista, jotka saivat aloitusannoksena 200 mg kerran vuorokaudessa.

Indolentti systeeminen mastosytoosi

PIONEER-tutkimuksen osassa 2 kognitiivisia vaikutuksia esiintyi 2,8 %:lla niistä indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavista potilaista, jotka saivat avapritinibia 25 mg:n annoksella (ks. kohta 4.4). Kaikki kognitiiviset vaikutukset olivat asteen 1 tai 2 haittavaikutuksia. Hoidon pysyvä lopettaminen kognitiivisten vaikutusten vuoksi ei ollut tarpeen kenelläkään potilaista, jotka saivat avapritinibia PIONEER-tutkimuksen osassa 2.

Anafylaktiset haittavaikutukset

Indolentti systeeminen mastosytoosi

Anafylaksia on yleinen indolentin systeemisen mastosytoosin ilmentymä. PIONEER-tutkimuksen osassa 2 avapritinibia 25 mg:n annoksella saaneiden potilaiden anafylaksiaepisodien esiintyvyys väheni ajan kuluessa (5 % noin 8 viikon pituisen seurantajakson aikana vs. 1 % osan 2 aikana).

Iäkkäät potilaat

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

NAVIGATOR- ja VOYAGER-tutkimuksissa (N = 550) (ks. kohta 5.1) 39 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita ja 9 % vähintään 75-vuotiaita. Useammalla vähintään 65-vuotiaista potilaista kuin nuoremmista (alle 65-vuotiaista) potilaista raportoitiin haittavaikutuksia, jotka johtivat annoksen pienentämiseen (55 % vs. 45 %) ja annoksen keskeyttämiseen (18 % vs. 4 %). Raportoitujen haittavaikutusten tyypit olivat samanlaisia iästä riippumatta. Iäkkäillä potilailla raportoitiin enemmän asteen 3 tai korkeamman asteen haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla (63 % vs. 50 %).

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi

EXPLORER- ja PATHFINDER-tutkimuksissa (N = 126) (ks. kohta 5.1) 63 % potilaista, joita hoidettiin 200 mg:n annoksella, oli vähintään 65-vuotiaita ja 21 % oli vähintään 75-vuotiaita. Nuorempiin potilaisiin (alle 65-vuotiaat) verrattuna useammalla vähintään 65-vuotiaalla potilaalla raportoitiin haittavaikutuksia, jotka johtivat annoksen pienentämiseen (73 % vs. 62 %). Suhteessa samansuuruiset osat potilaista raportoivat haittavaikutuksia, jotka johtivat lääkkeenannon lopettamiseen (9 % vs. 6 %). Raportoitujen haittavaikutusten tyypit olivat samanlaisia iästä riippumatta. Iäkkäillä potilailla raportoitiin enemmän asteen 3 tai korkeamman asteen haittavaikutuksia (63,3 %) kuin nuoremmilla potilailla (53,2 %).

Indolentti systeeminen mastosytoosi

PIONEER-tutkimuksen osassa 2 (N = 141) (ks. kohta 5.1) 9 potilasta (6 %) oli vähintään 65-vuotiaita ja 1 potilas (< 1 %) vähintään 75-vuotias. Osallistujien joukossa ei ollut yli 84-vuotiaita potilaita. Turvallisuuden suhteen ei yleisesti ottaen havaittu merkittäviä eroja vähintään 65-vuotiaiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Avapritinibin kliinisissä tutkimuksissa raportoiduista yliannostustapauksista on vain vähän kokemusta. Suurin kliinisesti tutkittu avapritinibiannos on 600 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Tällä annoksella havaitut haittavaikutukset vastasivat turvallisuusprofiilia annoksella 300 mg tai 400 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.8).

Hoito

Avapritinibin yliannostukseen ei ole olemassa tunnettua vastalääkettä. Jos epäillään yliannostusta, avapritinibihoito on keskeytettävä ja elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava. Avapritinibin suuren jakautumistilavuuden ja laajan proteiineihin sitoutumisen vuoksi dialyysi ei todennäköisesti poista avapritinibia merkittävässä määrin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX18.

Vaikutusmekanismi

Avapritinibi on tyypin 1 kinaasin estäjä, jonka on osoitettu *in vitro* vaikuttavan biokemiallisesti imatinibi-, sunitinibi- ja regorafenibiresistenssiin liittyviin PDGFRA D842V- ja KIT D816V -mutantteihin. IC₅₀-arvot näiden mutanttien estolle olivat 0,24 nM ja 0,27 nM. Avapritinibilla oli suurempi teho kliinisesti merkittäviä KIT eksoni 11-, KIT eksoni 11/17- ja KIT eksoni 17 -mutantteja vastaan kuin KIT-villityypin entsyymiä vastaan.

Solumäärityksissä avapritinibi esti KIT 816V:n ja PDGFRA D842V:n autofosforylaatiota (IC₅₀-arvot 4 nM ja 30 nM). Solumäärityksissä avapritinibi esti proliferaatiota KIT-mutanttisolulinjoissa hiiriperäisessä mastosytoomasolulinjassa ja ihmisperäisessä syöttösolu-leukemiasolulinjassa. Avapritinibilla todettiin myös kasvua estävää aktiivisuutta hiiriperäisen mastosytooman vieraslajisiirremallissa, jossa oli KIT eksoni 17 -mutaatio.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Mahdollinen QT-aikaa pidentävä vaikutus

Avapritinibin kykyä pidentää QT-aikaa arvioitiin 27 GIST-potilaalla, jotka saivat avapritinibia annoksilla 300/400 mg (1,33 kertaa GIST-potilaille suositeltu 300 mg:n annos, 12–16 kertaa indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastaville potilaille suositeltu 25 mg:n annos) kerran vuorokaudessa avoimessa, yksihaarisessa tutkimuksessa. QTcF-ajan arvioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 6,55 ms (90 %:n luottamusväli: 1,80; 11,29) havaitulla vakaan tilan geometrisellä keskimääräisellä C_{max}-pitoisuudella 899 ng/ml (12,8 kertaa suurempi kuin vakaan tilan geometrinen keskimääräinen C_{max}-pitoisuus indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden kerran vuorokaudessa annettavalla 25 mg:n avapritinibiannoksella). Vaikutusta sykkeeseen tai sydämen johtumiseen (PR-, QRS- ja RR-välit) ei havaittu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

Avapritinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa, yksihaarisessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli vahvistettu GIST-diagnoosi ja Eastern Clinical Oncology Group (ECOG)

-toimintakykyluokka 0–2 (luokka oli 58 %:lla potilaista 1 ja 3 %:lla potilaista 2). Yhteensä 217 potilasta sai joko 300 mg tai 400 mg aloitusannoksena kerran päivässä.

Tehoa arvioitiin kokonaisvasteen (ORR) perusteella Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) v1.1 -kriteerien mukaisesti, jotka oli muokattu soveltuviksi potilaille, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain (mRECIST v1.1), sekä vasteen keston (DOR) perusteella, jonka arvioi puolueeton, sokkoutettu, keskitetty arviointitoimikunta (Blinded Independent Central Review, BICR).

Lisäksi yhteensä 239 potilasta on saanut avapritinibihoitoa relevantilla aloitusannoksella meneillään olevassa avoimessa, satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa (BLU-285-1303; VOYAGER), jonka ensisijainen päätetapahtuma on etenemisvapaa elossaoloaika. Tämän lisäksi 96 potilasta sai avapritinibia tässä tutkimuksessa taudin edettyä regorafenibi-kontrollihoidossa (ristikkäisasetelma). Viimeisimmän tiedonkeruun katkaisupisteen kohdalla 9. maaliskuuta 2020 hoidon mediaanikesto oli 8,9 kuukautta potilailla, joilla oli PDGFRA D842V -mutantti GIST-kasvain, ja tästä saatiin alustavaa verrattavaa turvallisuustietoa.

PDGFRA D842V -mutaatio

Avapritinibihoitoon aloitusannoksella 300 mg tai 400 mg kerran vuorokaudessa otettiin mukaan yhteensä 38 potilasta, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen PDGFRA D842V -mutantti GIST-kasvain. NAVIGATOR-tutkimuksessa 71 %:lla potilaista, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen PDGFRA D842V -mutantti GIST-kasvain, annosta pienennettiin hoidon aikana 200 mg:aan tai 100 mg:aan kerran vuorokaudessa. Mediaaniaika annoksen pienentämiseen oli 12 viikkoa. GIST-potilailla oli oltava leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen sairaus, ja paikallisesti saatavilla olevan diagnostisen testin perusteella määritetty dokumentoitu PDGFRA D842V -mutaatio. 12 kuukauden kohdalla avapritinibihoitoa sai edelleen 27 potilasta, joista 22 % sai 300 mg kerran vuorokaudessa, 37 % 200 mg kerran vuorokaudessa ja 41 % 100 mg kerran vuorokaudessa.

Lähtötilan demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet olivat seuraavat: mediaani-ikä 64 vuotta (vaihteluväli: 29–90 vuotta), 66 % miehiä, 66 % valkoihoisia, ECOG-toimintakykyluokka 0–2 (luokka oli 61 %:lla potilaista 1 ja 5 %:lla potilaista 2), 97 %:lla etäpesäkkeinen tauti, suurin kohdeleesio > 5 cm:n kokoinen 58 %:lla, 90 %:lla aiempi kirurginen resektio ja aiempien tyrosiinikinaasin estäjähoitojen mediaanimäärä 1 (vaihteluväli: 0–5).

Tehoa koskevat tulokset tutkimuksesta BLU-285-1101 (NAVIGATOR) PDGFRA D842V -mutaatiota kantavilla GIST-potilailla on esitetty yhteenvetona taulukossa 6. Tiedot edustavat mediaanikestoltaan 26 kuukauden pituista seuranta-ajan kaikilla elossa olevilla PDGFRA D842V -mutaatiopotilailla. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei ollut saavutettu, koska 74 % potilaista oli elossa. Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli 24 kuukautta. Radiologista kasvaimen pientymistä havaittiin 98 %:lla potilaista.

Taulukko 6. PDGFRA D842V -mutaatioon liittyvät tehoa koskevat tulokset GIST-potilailla (NAVIGATOR-tutkimus)

Tehon parametri	N = 38
mRECIST 1.1 -kokonaisvaste ¹ , (%) (95 %:n luottamusväli)	95 (82,3; 99,4)
Täydellinen vaste	13
Osittainen vaste	82
Vasteen kesto (kuukautta), mediaani (luottamusväli)	22,1 (14,1; EA)

Lyhenteet: mRECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria In Solid Tumours v1.1 -kriteerit, joita on muokattu potilaille, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain; N = potilaiden lukumäärä; EA = ei arvioitavissa

¹ Kokonaisvaste on määritelty potilaiksi, jotka saavuttivat täydellisen vasteen tai osittaisen vasteen (täydellinen vaste + osittainen vaste)

Potilailla, joilla oli PDGFRA D842V -mutantti GIST-kasvain ja joita hoidettiin aloitusannoksella 300 tai 400 mg kerran vuorokaudessa, kokonaisvaste keskitetyn radiologisen arvioinnin perusteella mRECIST v1.1 -kriteerejä käyttäen oli 95 %.

Käynnissä olevan vaiheen 3 tutkimuksen BLU-285-1303 (VOYAGER) alustavissa tuloksissa, jotka koskevat 13:n PDGFRA D842V -mutaatiota kantavan potilaan osajoukkoa, osittainen hoitovaste todettiin 3:lla 7:stä potilaasta avapritinibiryhmässä (kokonaisvaste 43 %), mutta ei yhdelläkään 6:sta potilaasta regorafenibiryhmässä (kokonaisvaste 0 %). Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani ei ollut arvioitavissa PDGFRA D842V -mutaatiota kantavilla potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan avapritinibia (95 %:n luottamusväli: 9,7; ei arvioitavissa). Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani regorafenibia saavilla potilailla oli 4,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 1,7; ei arvioitavissa).

Kliiniset tutkimukset pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia (AdvSM) sairastavilla potilailla

Avapritinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa, yksihaarisessa vaiheen 2 monikeskustutkimuksessa BLU-285-2202 (PATHFINDER). Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli ECOG-toimintakykyluokka 0–3. Potilaita, joilla oli mastosytoosi, johon liittyi korkean tai erittäin korkean riskin hematologinen neoplasma, kuten akuutti myeloinen leukemia tai korkean riskin myelodysplastinen oireyhtymä, tai joilla oli Philadelphia-kromosomin suhteen positiivinen maligniteetti, ei otettu mukaan tutkimukseen. Palliatiivisen hoidon ja tukihoitoon lääkitykset olivat sallittuja. Vasteen suhteen arvioitavissa oleva potilasjoukko muokattujen IWG-MRT-ECNM-kriteerien mukaisesti keskitetyn toimikunnan määrittämänä sisälsi potilaat, joilla oli pitkälle edenneen systeemisen mastosytoosin diagnoosi, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen avapritinibia, joilla oli vähintään kaksi lähtötilanteen jälkeistä luuydinarviointia ja jotka olivat olleet tutkimuksessa vähintään 24 viikon ajan tai jotka olivat suorittaneet tutkimuksen päättymiskäynnin. Ensisijaisena tehon tulostittarina käytettiin muokattujen IWG-MRT-ECNM-kriteerien mukaista kokonaisvastetta keskitetyn arviointitoimikunnan määrittämänä. Tutkimukseen mukaan otetuista 107:stä potilaasta 67 oli saanut vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitoa. Näitä potilaita hoidettiin aloitusannoksella 200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Ensisijaisen tehon päätetapahtuman arviointi käsitti yhteensä 47 tutkimukseen osallistunutta, pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavaa potilasta, jotka olivat arvioitavissa muokattujen IWG-MRT-ECNM-vastekriteerien perusteella ja jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitoa sekä avapritinibia aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa. Potilaista 78,7 % oli saanut aiemmin midostauriinia, 17,0 % kladribiinia, 14,9 % interferoni alfaa, 10,6 % hydroksikarbamidia ja 6,4 % atsatisidiinia. Yhteensä 47:stä pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavasta potilaasta, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitoa ja joiden aloitusannoksena oli 200 mg avapritinibia, 37 potilaan (79 %) annosta pienennettiin vähintään kerran hoidon aikana. Mediaaniaika annoksen pienentämiseen oli 6 viikkoa. Tutkimuspopulaation ominaisuudet olivat seuraavat: iän mediaani 69 vuotta (vaihteluväli: 31–86 vuotta), 70 % miehiä, 92 % valkoihoisia, ECOG-toimintakykyluokka 0–3 (luokka oli 66 %:lla potilaista 0–1 ja 34 %:lla potilaista 2–3), ja 89 %:lla potilaista oli havaittavissa oleva KIT D816V -mutaatio. Ennen avapritinibihoidon aloittamista luuytimen syöttösoluinfiltraation mediaani oli 70 %, seerumin tryptaasipitoisuuden mediaani 325 ng/ml ja KIT D816V-mutanttilleelifraktion (MAF) mediaani 26,2 %.

Taulukossa 7 on esitetty yhteenveto tehoa koskevista tuloksista tutkimukseen osallistuneilla, pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitoa ja joiden aloitusannos oli 200 mg avapritinibia kerran vuorokaudessa. Seurannan mediaanikesto oli 12 kuukautta.

Taulukko 7. Tehoa koskevat tulokset PATHFINDER-tutkimuksesta pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitoa

Tehon parametri	Yhteensä	ASM	SM-AHN	MCL
Kokonaisvaste¹ muokattujen IWG-MRT-ECNM-kriteerien mukaisesti, n (%) (95 %:n luottamusväli)	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)
Vaste muokattujen IWG-MRT-ECNM-kriteerien luokkien mukaisesti, 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)
Vasteen kesto² (kuukautta), mediaani (95 %:n luottamusväli)	N = 28 ES (EA, EA)	N = 5 ES (EA, EA)	N = 19 ES (EA, EA)	N = 4 ES (EA, EA)
Vasteisuus 12 kuukauden kohdalla, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Vasteisuus 24 kuukauden kohdalla, %	85,6	EA	83,3	EA
Vasteen saavuttamiseen kuluva aika (kuukautta), mediaani (minimi, maksimi)	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)
Aika CR/CRh-tyyppiseen vasteeseen (kuukautta), mediaani (minimi, maksimi)	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 EA

Lyhenteet: ASM = aggressiivinen systeeminen mastosytoosi; SM-AHN = systeeminen mastosytoosi, johon liittyy hematologinen neoplasma; MCL= syöttösoluleukemia; CI = kliininen koheneminen; CR = täydellinen remissio; CRh = täydellinen remissio ja osittainen perifeeristen verisolujen määrien palautuminen; EA = ei arvioitavissa; ES = ei saavutettu; PR = osittainen remissio

¹ Kokonaisvaste on määriteltä potilaiksi, jotka saavuttivat muokattujen IWG-MRT-ECNM-kriteerien mukaisen CR-, CRh-, PR- tai CI-tyyppisen vasteen (CR + CRh + PR + CI)

² Arvioitu Kaplan-Meier-analyysista

Potilaista, joita hoidettiin avapritinibilla aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa vähintään yhden aiemman systeemisen hoidon jälkeen, 83,1 %:lla potilaista luuytimen syöttösolut olivat vähentyneet ≥ 50 % ja 58,5 %:lla syöttösoluaggregaatit olivat poistuneet kokonaan luuytimeä; 88,1 %:lla potilaista seerumin tryptaasipitoisuus oli laskenut ≥ 50 % ja 49,3 %:lla pitoisuus oli laskenut < 20 ng/ml:aan; 68,7 %:lla potilaista veren KIT D816 MAF -pitoisuus oli laskenut ≥ 50 %:lla, ja 60,0 %:lla potilaista pernan tilavuus oli vähentynyt ≥ 35 %:lla lähtötilanteeseen nähden.

Supportiivisessa yhden hoitohaaran avoimessa vaiheen 1 monikeskustutkimuksessa BLU-285-2101 (EXPLORER) kokonaisvaste muokattujen IWG-MRT-ECNM-kriteerien perusteella oli 73 % (95 %:n luottamusväli: 39,0; 94,0) 11:llä pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavalla potilaalla,

jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitoa ja jotka saivat aloitusannoksena 200 mg avapritinibia kerran vuorokaudessa.

Kliiniset tutkimukset indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla

Avapritinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa BLU-285-2203 (PIONEER), joka oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 3-osainen tutkimus aikuisilla, joilla oli indolentti systeeminen mastosytoosi, johon liittyi keskivaikeita tai vaikeita oireita, joita ei voitu hallita riittävän hyvin parhaalla tukihoitolla. Tutkimuksen osassa 2 (pivotaaliosa) potilaat satunnaistettiin saamaan avapritinibia suositellulla 25 mg:n annoksella suun kautta kerran vuorokaudessa sekä parasta tukihoitoa (141 potilasta) tai lumelääkettä ja parasta tukihoitoa (71 potilasta). Tutkimuksen satunnaistetun osan pituus oli 24 viikkoa. BLU-285-2203-tutkimuksen osa 3 on parhaillaan käynnissä.

Ensisijainen päätetapahtuma osassa 2 oli ISM-SAF (*Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form*) -kyselyn kokonaisoirepisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolle 24. ISM-SAF on 12-kohtainen potilaskysely, joka on kehitetty erityisesti indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden oireiden arvioimista varten. Kokonaisoirepisteet (0–110; korkeammat pisteet tarkoittavat suurempaa oiretaakkaa) lasketaan summaamalla potilaan ilmoittamat vaikeusasteasteet 11:lle eri indolentin systeemisen mastosytoosin oireelle (luukipu, vatsakipu, pahoinvointi, näppylät, kutina, kasvojen punoitus, väsymys, huimaus, aivosumu, päänsärky, ripuli; 0 = ei lainkaan; 10 = pahin kuviteltavissa oleva). Kyselyn 12. kohta arvioi ripuliepisodeiden lukumäärää.

Tutkimukseen otettavien potilaiden kokonaisoirepisteiden piti olla seulonnassa vähintään 28. Lisäksi potilailla piti olla lähtötilanteessa vähintään yksi oire, jota ei oltu saatu riittävän hyvin hallintaan vähintään kahdella oireenmukaisella hoidolla. Oireenmukaisia hoitoja olivat esimerkiksi 1. sukupolven antihistamiinit, 2. sukupolven antihistamiinit, protonipumpun estäjät, leukotrieeniantagonistit, kromoglikaatti, kortikosteroidit ja omalizumabi.

Tärkeimmät potilaiden raportointiin perustuvat toissijaiset tehon päätetapahtumat olivat niiden avapritinibihoitoa saaneiden potilaiden osuudet, joiden lähtötilanteen kokonaisoirepisteet pienenevät $\geq 50\%$ ja $\geq 30\%$ viikon 24 loppuun mennessä verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tärkeinä toissijaisina päätetapahtumina raportoitiin myös objektiivisia syöttösolutaakkaa mittaavia muuttujia, joita olivat niiden potilaiden osuudet, joiden lähtötilanteen seerumin tryptaasipitoisuus, perifeerisen veren KIT D816V -alleelifraktio ja luuytimen syöttösolumäärä pienenevät $\geq 50\%$ viikon 24 loppuun mennessä.

Tutkimuspopulaation ominaisuudet olivat seuraavat: iän mediaani 51 vuotta (vaihteluväli: 18–79 vuotta), 73 % naisia, 80 % valkoihoisia, 94 %:lla KIT D816V -mutaatio. Lähtötilanteessa kokonaisoirepisteiden keskiarvo oli 50,93 (vaihteluväli: 12,1–104,4), seerumin tryptaasipitoisuuden mediaani 39,20 ng/ml (vaihteluväli: 3,6–501,6 ng/ml), digitaalisella PCR-menetelmällä mitatun KIT D816V -mutanttialleelifraktion mediaani 0,32 % ja luuytimen syöttösolulinfiltraation mediaani 7 %.

Suurin osa potilaista (99,5 %) sai lähtötilanteessa samanaikaista parasta tukihoitoa (hoitojen mediaanimäärä oli 3). Yleisimmät niistä olivat 1. sukupolven antihistamiinit (98,1 %), 2. sukupolven antihistamiinit (66 %), leukotrieeniantagonistit (34,9 %) ja kromoglikaatti (32,1 %).

Avapritinibihoito sai aikaan tilastollisesti merkitsevän parannuksen kaikkien ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten tehon päätetapahtumien suhteen verrattuna lumelääkkeeseen. Yhteenvedot parannuksista on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8. ISM-SAF-kyselyn kokonaisoirepisteiden väheneminen ja syöttösolutaakkaa mittaavien muuttujien pientyminen indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla PIONEER-tutkimuksen viikolla 24

saannasta viikkoa ennen aloitusta.

 Käytetty lääkitys:

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER-tutkimuksen viikolla 2-4

 - 1 potilaalla 1 FOLINEER

Lyhenteet: CI = luottamusväli, ISM-SAF = Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form

* Kokonaisoirepisteiden väheneminen on tulosta ISM-SAF-kyselyn käsittämien yksittäisten oireiden keskimääräisestä lievittymisestä.

Avapritinibin pitkäaikaista tehoa arvioidaan PIONEER-tutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa potilailla, jotka saavat avapritinibia 25 mg:n annoksella (osa 3). Yhteensä 201 potilasta siirtyi PIONEER-tutkimuksen osasta 2 osaan 3. Avapritinibihoitoa osassa 2 saaneet potilaat jatkoivat kokonaisoirepisteiden parannusten raportoimista noin 48 hoitoviikon jakson loppuun asti (osa 3 C7D1). Kokonaisoirepisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -18,05 pistettä (95 %:n luottamusväli -21,55; -14,56). Lumelääkettä osassa 2 saaneet potilaat, jotka saivat avapritinibia osassa 3, raportoivat huomattavia kokonaisoirepisteiden lisäparannuksia ensimmäisten 24 hoitoviikon aikana (osa 3 C7D1). Kokonaisoirepisteiden keskimääräinen kokonaismuutos lähtötilanteesta oli -19,71 pistettä (95 %:n luottamusväli -24,32; -15,11), josta osan 3 lähtötilanteesta (juuri ennen avapritinibihoitoon siirtymistä) lasketun muutoksen osuus oli -10,78 pistettä.

Läkkäät potilaat

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain

Potilaista, jotka saivat AYVAKYT-valmistetta aloitusannoksella 300 mg ja 400 mg kerran vuorokaudessa NAVIGATOR-tutkimuksessa, 42 % oli vähintään 65-vuotiaita. Tehon osalta ei havaittu yleisiä eroja nuorempiin potilaisiin verrattuna. Avapritinibin käytöstä vähintään 75-vuotiaille potilaille on vain vähän tietoa (8 % [3/38 potilasta]).

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi

Niistä 47 potilaasta, jotka saivat AYVAKYT-valmistetta aloitusannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa PATHFINDER-tutkimuksessa, 64 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 21 % vähintään 75-vuotiaita. Tehon osalta ei havaittu yleisiä eroja vähintään 65-vuotiaiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

Indolentti systeeminen mastosytoosi

Niistä 141:stä indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavasta potilaasta, jotka saivat AYVAKYT-valmistetta PIONEER-tutkimuksen osassa 2 (pivotaaliossa), 9 potilasta (6 %) oli vähintään 65-vuotiaita ja 1 potilas (< 1 %) vähintään 75-vuotias. Tutkimuksen osaan 2 ei osallistunut yli 84-vuotiaita potilaita. Tehon suhteen ei yleisesti ottaen havaittu merkittäviä eroja vähintään 65-vuotiaiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset AYVAKYT-valmisteen käytöstä relapsoivan/refraktorisen kiinteän KIT- tai PDGFRA-mutantin kasvaimen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset AYVAKYT-valmisteen käytöstä mastosytoosin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun avapritinibia annettiin kerran vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin 15. vuorokauteen mennessä.

Leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain (annos 300 mg kerran vuorokaudessa)

Kun avapritinibia annettiin kerta-annoksena ja toistuvina annoksina, sen systeeminen altistus oli suhteessa annokseen annosalueella 30–400 mg kerran vuorokaudessa potilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen GIST-kasvain. Avapritinibin vakaan tilan geometrinen keskimääräinen (CV%) enimmäispitoisuus (C_{max}) oli 813 ng/ml (52 %) ja pitoisuus-

aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ($AUC_{0-\tau}$) 15 400 h•ng/ml (48 %) annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa. Geometrinen keskimääräinen kertymissuhde toistuvan annostuksen jälkeen oli 3,1–4,6.

Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi (annos 200 mg kerran vuorokaudessa)

Avapritinibin vakaan tilan C_{max} -pitoisuus ja AUC-arvo suurenvat annossuhteisesti annosalueella 30–400 mg kerran vuorokaudessa pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla. Vakaan tilan geometrinen keskimääräinen (CV%) C_{max} -pitoisuus oli 377 ng/ml (62 %) ja AUC_{0-24} -arvo 6 600 h•ng/ml (54 %) annoksella 200 mg kerran vuorokaudessa. Geometrinen keskimääräinen kertymissuhde toistuvan annostuksen (30–400 mg) jälkeen oli 2,6–5,8.

Indolentti systeeminen mastosytoosi (annos 25 mg kerran vuorokaudessa)

Avapritinibin vakaan tilan C_{max} -pitoisuus ja AUC-arvo suurenvat annossuhteisesti annosalueella 25–100 mg kerran vuorokaudessa indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla. Vakaan tilan geometrinen keskimääräinen (CV%) C_{max} -pitoisuus oli 70,2 ng/ml (47,8 %) ja AUC_{0-24} -arvo 1 330 h•ng/ml (49,5 %) annoksella 25 mg kerran vuorokaudessa. Geometrinen keskimääräinen kertymissuhde toistuvan annostuksen jälkeen oli 3,59.

Imeytyminen

Kun avapritinibia annettiin suun kautta 25–400 mg:n kerta-annoksina, mediaaniaika huippupitoisuuden (T_{max}) saavuttamiseen vaihteli 2 tunnista 4 tuntiin annoksen jälkeen. Absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty. Avapritinibin arvioitu keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus on populaatiotasolla 16 % pienempi GIST-potilailla ja 47 % pienempi pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla verrattuna indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastaviin potilaisiin.

Ruoan vaikutus

Avapritinibin C_{max} -pitoisuus nousi 59 % ja AUC_{inf} -arvo 29 % terveillä tutkittavilla, joille annettiin avapritinibia runsasrasvaisen aterian jälkeen (noin 909 kilokaloria, 58 grammaa hiilihydraattia, 56 grammaa rasvaa ja 43 grammaa proteiinia), verrattuna yön yli paaston jälkeiseen C_{max} -pitoisuuteen ja AUC_{inf} -arvoon.

Jakautuminen

Avapritinibi sitoutuu 98,8-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*. Sitoutumisen aste ei riipu pitoisuudesta. Veren ja plasman lääkepitoisuuksien suhde on 0,95. Avapritinibin populaatiotason arvioitu keskimääräinen keskustilan näennäinen jakautumistilavuus (V_c/F) on 971 l mediaaniarvoisella 54 kg:n rasvattomalla kehonpainolla. Yksilöiden välinen vaihtelu keskustilan näennäisessä jakautumistilavuudessa on 50,1 %.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimukset osoittivat, että avapritinibin oksidatiivinen metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4:n, CYP3A5:n ja vähäisessä määrin CYP2C9:n kautta. CYP2C9:n suhteellinen osuus avapritinibin *in vitro* -metaboliasta oli 15,1 % ja CYP3A:n osuus 84,9 %. Glukuronidi M690:n muodostusta katalysoi pääsiallisesti UGT1A3.

Terveille tutkittaville annetun [^{14}C]avapritinibin noin 310 mg:n (~100 μ Ci) kerta-annoksen jälkeen oksidaatio, glukuronidaatio, oksidatiivinen deaminaatio ja *N*-dealkylaatio olivat ensisijaisia metabolisia reittejä. Muuttumaton avapritinibi (49 %) ja metaboliitit M690 (hydroksiglukuronidi; 35 %) ja M499 (oksidatiivinen deaminaatio; 14 %) olivat merkittävimmät verenkierrossa olevat radioaktiiviset komponentit. Kun avapritinibia annettiin potilaille suun kautta 300 mg kerran vuorokaudessa, M499:n konstitutiivisten enantiomeerien BLU111207 ja BLU111208 vakaan tilan AUC-arvot olivat noin 35 % ja 42 % avapritinibin AUC-arvosta. Annoksella 25 mg kerran vuorokaudessa metaboliitin ja kanta-aineen suhde oli BLU111207-enantiomeerin osalta 10,3 % ja BLU111208-enantiomeerin osalta 17,5 %. Avapritinibiin ($IC_{50} = 4$ nM) verrattuna enantiomeerit

BLU111207 ($IC_{50} = 41,8 \text{ nM}$) ja BLU111208 ($IC_{50} = 12,4 \text{ nM}$) ovat 10,5 ja 3,1 kertaa vähemmän tehokkaita KIT D816V -mutaatiota vastaan *in vitro*.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että avapritinibi on CYP3A4:n suora estäjä ja ajasta riippuvainen CYP3A4:n estäjä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla (ks. kohta 4.5). Avapritinibi ei estänyt CYP1A2:ta, CYP2B6:ta, CYP2C8:aa, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää tai CYP2D6:ta kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla *in vitro*.

Avapritinibi indusoi CYP3A:ta kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla *in vitro* (ks. kohta 4.5). Avapritinibi ei indusoinut CYP1A2:ta tai CYP2B6:ta kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla *in vitro*.

Eliminaatio

AYVAKYT-valmisteen kerta-annosten jälkeen avapritinibin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli 32–57 tuntia potilailla, joilla oli GIST-kasvain, 20–39 tuntia potilailla, joilla oli pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, ja 38–45 tuntia potilailla, joilla oli indolentti systeeminen mastosytoosi.

Avapritinibin populaatiotason arvioitu keskimääräinen ilmeinen puhdistuma (CL/F) oli 16,9 l/h. Pitkälle edennyttä mastosytoosia sairastavilla potilailla ajasta riippuvainen ilmeinen puhdistuma päivänä 9 oli vähentynyt 39,4 % pienemmäksi kuin GIST-potilailla ja indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla. Yksilöiden välinen vaihtelu ilmeisessä puhdistumassa oli 44,4 % vakaassa tilassa.

Kun terveille tutkittaville annettiin [^{14}C]avapritinibia suun kautta noin 310 mg:n ($\sim 100 \mu\text{Ci}$) kerta-annos, 70 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen ja 18 % virtsaan. Muuttumattoman avapritinibin osuus ulosteeseen erittyneestä radioaktiivisesta annoksesta oli 11 % ja virtsaan erittyneestä radioaktiivisesta annoksesta 0,23 %.

Avapritinibin vaikutukset kuljettajaproteiineihin

Avapritinibi ei ole P-gp:n, BCRP:n, OAT1:n, OAT3:n, OCT1:n, OCT2:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, MATE1:n, MATE2-K:n eikä BSEP:n substraatti kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla *in vitro*.

Avapritinibi on P-gp:n, BCRP:n, MATE1:n, MATE2-K:n ja BSEP:n estäjä *in vitro* (ks. kohta 4.5). Avapritinibi ei estänyt OATP1B1:tä, OATP1B3:a, OAT1:tä, OAT3:a, OCT1:tä tai OCT2:ta kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla *in vitro*.

Mahahappoa vähentävät vaikuttavat aineet

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Sekä populaatio- että nonkompartmentaalistien farmakokineettisten analyysien perusteella mahahappoa vähentävien aineiden vaikutus avapritinibin biologiseen hyötyosuuteen ei ole kliinisesti merkittävä.

Erityiset potilasryhmät

Populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan iällä (18–90 vuotta), kehonpainolla (40–156 kg), sukupuolella ja albumiinipitoisuudella ei ole vaikutusta avapritinibialtistukseen. Protonipumpun estäjien samanaikaisen käytön havaittiin olevan biologisen hyötyosuuden (F) kannalta ja rasvattoman kehonpainon keskustilan näennäisen jakautumistilavuuden (V_c/F) kannalta tilastollisesti merkitseviä kovariaatteja, joilla oli vaikutusta avapritinibialtistukseen. Rasvattomalla kehonpainolla (30–80 kg) oli pieni vaikutus $C_{\max}$ -arvoon vakaassa tilassa ($\pm 5\%$), kun taas protonipumpun estäjien samanaikainen käyttö pienensi AUC- ja $C_{\max}$ -arvoja $\sim 19\%$:lla. Nämä vähäiset vaikutukset altistukseen eivät ole kliinisesti merkittäviä, kun otetaan huomioon farmakokineettinen vaihtelu ($> 40\% \text{ CV}$), eikä niiden odoteta vaikuttavan tehoon tai turvallisuuteen. Rodulla ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta avapritinibin farmakokinetiikkaan. Tummaihoisten ($N = 27$) ja aasialaisten ($N = 26$) tutkittavien vähäinen lukumäärä asetti kuitenkin rajoituksia päätelmille, joita voitiin tehdä rodun perusteella.

Maksan vajaatoiminta

Koska maksan kautta tapahtuva eliminaatio on avapritinibin pääasiallinen erittymisreitti, maksan vajaatoiminta saattaa suurentaa avapritinibin pitoisuutta plasmassa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella avapritinibialtistus oli samankaltainen 72:lla lievää maksan vajaatoimintaa sairastavalla tutkittavalla (kokonaisbilirubiini viitealueella ja ASAT-arvo yli viitealueen ylärajan tai kokonaisbilirubiini yli 1–1,5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ASAT-arvo), 13:lla kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavalla tutkittavalla (kokonaisbilirubiini yli 1,5–3,0-kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ASAT-arvo) ja 402 tutkittavalla, joilla oli normaali maksan toiminta (kokonaisbilirubiini ja ASAT-arvo viitealueella). Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta avapritinibin farmakokinetiikkaan suun kautta annetun 100 mg:n avapritinibikerta-annoksen jälkeen, keskimääräinen sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvo oli 61 % suurempi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (Child-Pugh-luokka C) verrattuna kaltaistettuihin terveisiin tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Aloitussannosta on suositeltavaa pienentää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella avapritinibialtistus oli samankaltainen 136:lla lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla tutkittavalla (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min), 52:lla kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla tutkittavalla (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min) ja 298 tutkittavalla, joilla oli normaali munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 90 ml/min). Tämä viittaa siihen, ettei annoksen muuttaminen ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Avapritinibin farmakokinetiikka vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairautta (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min) sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevat tutkimukset

Koirilla esiintyi aivojen ja selkäytimen verenvuotoa vähintään 15 mg/kg/vrk:n annoksilla (noin 9,0-kertainen, 1,8-kertainen ja 0,8-kertainen ihmisen altistus kliinisillä 25 mg:n, 200 mg:n ja 300 mg:n annoksilla kerran vuorokaudessa AUC-arvon perusteella) sekä aivokammion suonipunoksen turvotusta vähintään 7,5 mg/kg/vrk:n annoksilla (noin 4,7-kertainen, 1,0-kertainen ja 0,4-kertainen ihmisen altistus kliinisillä 25 mg:n, 200 mg:n ja 300 mg:n annoksilla kerran vuorokaudessa AUC-arvon perusteella). Rotilla ilmeni kouristuskohauksia, jotka saattoivat aiheutua Nav 1.2:n estymisestä systeemisellä altistuksella, joka oli ≥ 96 kertaa, 12 kertaa ja ≥ 8 kertaa suurempi kuin potilaiden altistus kliinisillä 25 mg:n, 200 mg:n ja 300 mg:n annoksilla kerran vuorokaudessa.

Rotilla tehdyssä 6 kuukauden pituisessa toistuvaa altistusta koskevassa tutkimuksessa havaittiin munasarjojen keltarauhasten verenvuotoon liittyvää ja kystistä degeneraatiota sekä emättimen epiteelisolujen erilaistumista limaa erittäviksi soluiksi (musifikaatiota) vähintään 3 mg/kg/vrk:n annoksilla (15-kertainen, 3-kertainen ja 1,3-kertainen ihmisen altistus 25 mg:n, 200 mg:n ja 300 mg:n annoksilla AUC-arvon perusteella). Koirilla tehdyssä 9 kuukauden pituisessa toistuvaa altistusta koskevassa tutkimuksessa havaittiin hypospermatogeneesiä (75 %:lla uroksista) suurimmalla testatulla, 5 mg/kg/vrk:n annoksella (5,7-kertainen, 1,2-kertainen ja < 1 -kertainen ihmisen altistus [AUC] 25 mg:n, 200 mg:n ja 300 mg:n annoksilla).

Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Avapritinibi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiotestissä *in vitro* (Amesin testi). Se oli positiivinen *in vitro* kromosomipoikkeavuustestissä viljellyissä ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteissä, mutta negatiivinen rotilla sekä luuytimen mikrotumatestissä että kromosomivaurioita koskevassa maksan Comet-testissä, ja siten yleisesti ottaen ei-genotoksinen. Avapritinibin karsinogeenisuutta arvioitiin siirtogeenisillä hiirillä tehdyssä 6 kuukauden pituisessa tutkimuksessa, jossa havaittiin kateenkorvan kuorikerroksen vähentyneen solukkuuden ilmaantuvuuden lisääntymistä 10 mg/kg/vrk:n ja 20 mg/kg/vrk:n annoksilla. Avapritinibin karsinogeenisuutta arvioiva pitkäaikainen tutkimus on parhaillaan käynnissä.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Rotilla tehtiin erillinen urosten ja naaraiden yhdistetty hedelmällisyyttä ja varhaisvaiheen alkion kehitystä koskeva tutkimus suun kautta annettavilla avapritinibiannoksilla 3, 10 ja 30 mg/kg/vrk (urosrotat) ja 3, 10 ja 20 mg/kg/vrk (naarasrotat). Suoria vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen ei havaittu suurimmilla testatuilla annostasoilla (100,8- ja 62,6-kertainen ihmisen altistus [AUC] 25 mg:n annoksella, 20,3- ja 9,5-kertainen ihmisen altistus [AUC] 200 mg:n annoksella ja 8,7- ja 4,1-kertainen ihmisen altistus [AUC] 300 mg:n annoksella).

Avapritinibi jakautui siemennesteeseen enintään 0,1-kertaisella pitoisuudella suhteessa pitoisuuteen, jota havaitaan ihmisen plasmassa 25 mg:n annoksella. Ennen kiinnittymistä tapahtuneiden alkiokuolemien ja varhaisvaiheen resorptioiden määrän lisääntymistä havaittiin altistuksella, joka vastasi 15-kertaista, 3-kertaista ja 1,3-kertaista ihmisen altistusta (AUC) kliinisillä 25 mg:n, 200 mg:n ja 300 mg:n annoksilla. Siittiöiden tuotannon vähenemistä ja kivesten suhteellisen painon alenemista havaittiin avapritinibia saaneilla urosrotilla altistuksilla, jotka vastasivat 7- ja 30-kertaista, 1- ja 5-kertaista ja 0,6- ja 3-kertaista ihmisen altistusta (AUC) 25 mg:n, 200 mg:n ja 300 mg:n annoksilla.

Rotilla tehdyssä alkioiden ja sikiöiden kehitystä koskevassa toksisuustutkimuksessa avapritinibilla oli alkiotoksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia (sikiöiden painon aleneminen ja elinkelpoisuuden väheneminen sekä sisäelinten ja luuston epämuodostumien lisääntyminen). Suun kautta organogeneesin aikana annetulla avapritinibilla oli alkiotoksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia altistuksella, joka vastasi noin 31,4-kertaista, 6,3-kertaista ja 2,7-kertaista ihmisen altistusta (AUC) 25 mg:n, 200 mg:n ja 300 mg:n annoksilla.

Valotoksisuustutkimukset

Hiiren 3T3-fibroblastien *in vitro* -valotoksisuustutkimus ja pigmentoiduilla rotilla tehty valotoksisuustutkimus osoittivat, että avapritinibilla on vähäinen valotoksisuuden mahdollisuus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kopovidoni
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Talkki
Makrogoli 3350
Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste (vain 100 mg:n 200 mg:n ja 300 mg:n kalvopäällysteiset tabletit)

Sellakkalasite 45 % (20-prosenttisesti esteröity) etanolissa
Briljanttisininen FCF (E133)
Titaanidioksidi (E171)
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu pullo, jossa on lapsiturvallinen korkki (polypropeeni), foliollinen induktiotiiviste (selluloosataustainen lämpöinduktiofolio) ja kuivausaine säiliössä.

Yksi pahvikotelo sisältää yhden pullon, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

AYVAKYT 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/20/1473/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. syyskuuta 2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. heinäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan vahvistaa tarkemmin avapritinibin turvallisuus ja teho sellaisten aikuispotilaiden hoidossa, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen PDGFRA D842V -mutantti GIST-kasvain, myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset havainnoivasta turvallisuutta ja tehoa koskevasta tutkimuksesta potilailla, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen PDGFRA D842V -mutantti GIST-kasvain.	Vuoden 2027 ensimmäinen neljännes

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO – 25 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AYVAKYT 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AYVAKYT 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI – 25 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – 50 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AYVAKYT 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI – 50 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AYVAKYT 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – 100 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AYVAKYT 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI – 100 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AYVAKYT 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS – 200 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AYVAKYT 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AYVAKYT 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI – 200 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AYVAKYT 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – 300 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AYVAKYT 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI – 300 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AYVAKYT 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
avapritinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg avapritinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä niele kuivausainesäiliötä, joka on pullon sisällä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1473/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

AYVAKYT 25 mg kalvopäällysteiset tabletit avapritinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta
3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään

Mitä AYVAKYT on

AYVAKYT on lääke, jonka vaikuttava aine on avapritinibi.

Mihin AYVAKYT-valmistetta käytetään

AYVAKYT-valmistetta käytetään sellaisten aikuisten hoitoon, joilla on aggressiivinen systeeminen mastosytoosi (ASM), systeeminen mastosytoosi, johon liittyy hematologinen neoplasma (SM-AHN), tai syöttösoluleukemia (MCL), vähintään yhden systeemisen hoidon jälkeen. Nämä ovat sairauksia, joissa elimistö tuottaa liian paljon syöttösoluiksi kutsuttua valkosolutyyppejä. Oireita aiheutuu, kun liian paljon syöttösoluja pääsee elimistön eri elimiin, kuten maksaan, luuytimeen tai pernaan. Nämä syöttösolut vapauttavat myös aineita kuten histamiinia, jotka aiheuttavat erilaisia yleisoireita ja vahingoittavat tiettyjä kohde-elimia. Aggressiivisesta systeemisestä mastosytoosista, systeemisestä mastosytoosista, johon liittyy hematologinen neoplasma, ja syöttösoluleukemiasta käytetään yhteistä nimitystä ”pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi” (AdvSM).

AYVAKYT-valmistetta käytetään myös sellaisten aikuisten hoitoon, joilla on kytevä eli indolentti systeeminen mastosytoosi, johon liittyy keskivaikeita tai vaikeita oireita, jotka eivät ole riittävän hyvin hallittavissa oireenmukaisella hoidolla. Tämä on sairaus, jossa elimistössä on paljon poikkeavia syöttösoluja. Syöttösolut ovat valkosoluja, jotka saavat aikaan allergisia reaktioita. Näitä soluja voi esiintyä missä tahansa elimistön kudoksissa, mutta niitä on usein ihossa, suolistossa ja luuytimessä. Poikkeavat syöttösolut voivat aiheuttaa oireita, kuten voimakkaita allergisia reaktioita, ripulia, ihottumaa ja ajatteluvaikeuksia.

Miten AYVAKYT toimii

AYVAKYT estää kinaaseiksi kutsutun proteiiniyryhmän toimintaa elimistössä. Pitkälle edennyt systeemistä mastosytoosia ja indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden

syöttösoluissa on yleensä muutoksia (mutaatioita) geeneissä, jotka ovat mukana muodostamassa erityisiä kinaaseja, jotka liittyvät syöttösolujen kasvuun ja leviämiseen.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten AYVAKYT toimii tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

Älä ota AYVAKYT-valmistetta

- jos olet allerginen avapritinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

- **jos sinulla on ollut verisuonen aneurysma** (verisuonen seinämän pullistuma ja heikkeneminen) tai **aivoverenvuoto** viimeisen vuoden aikana
- **jos sinulla on vähäinen verihiiutaleiden määrä**
- **jos otat verta ohentavaa, verihyytymien ehkäisyyn tarkoitettua lääkettä, kuten varfariinia tai fenprokoumonia.**

Ole erityisen varovainen tämän lääkkeen kanssa:

- Sinulle saattaa ilmentyä oireita, kuten **voimakasta päänsärkyä, näköhäiriöitä, voimakasta uneliaisuutta tai voimakasta heikkoutta toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)**. Jos näitä oireita ilmenee, ota välittömästi yhteys lääkäriin ja keskeytä hoito väliaikaisesti. Jos sinulla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, lääkäri mittaa verihiiutaleidesi määrän ennen kuin aloitat hoidon ja seuraa sitä tarpeen mukaisesti avapritinibihoidon aikana.
- Hoito tällä lääkkeellä voi johtaa **suurempaan verenvuodon riskiin** pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla. Avapritinibi voi aiheuttaa verenvuotoa ruoansulatuselimistössä, kuten mahassa, peräsuolella tai suolistossa. Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut tai on parhaillaan verenvuoto-ongelmia. Ennen kuin aloitat avapritinibin käytön, lääkäri saattaa tehdä verikokeita. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos saat seuraavia oireita: verta ulosteessa tai mustia ulosteita, vatsakipua, veren yskimistä/öksentelua.
- Sinulle saattaa myös ilmentyä **muistin menetystä, muistin muutoksia tai sekavuutta (merkkejä aivojen toimintaan kohdistuvasta vaikutuksesta)**. Avapritinibi voi joskus muuttaa ajattelua ja asioiden muistamista. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee näitä oireita tai jos joku perheenjäsen, hoitaja tai tuntemasi henkilö huomaa, että unohtelet asioita tai olet sekava.
- Kerro lääkärille heti, **jos painosi nousee hyvin nopeasti tai jos sinulla esiintyy kasvojen tai raajojen turvotusta tai hengitysvaikeuksia tai hengenahdistusta** tämän lääkkeen käytön aikana. Tämä lääke saattaa aiheuttaa nesteen kertymistä kehoon (nesteen kertyminen voi olla voimakasta pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla).
- Avapritinibi saattaa aiheuttaa **sydämen rytmin poikkeavuuksia**. Lääkäri saattaa tehdä kokeita näiden ongelmien arvioimiseksi avapritinibihoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee huimausta, pyörrytystä tai epänormaaleja sydämenlyöntejä tämän lääkkeen käytön aikana.
- Jos sinulla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, sinulle saattaa ilmentyä **voimakkaita maha- ja suolistovaivoja (ripulia, pahoinvointia ja oksentelua)**. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee näitä oireita.
- Saatat tulla **herkemmäksi auringonvalolle** tämän lääkkeen käytön aikana. On tärkeää, että peität auringolle altistuvat ihoalueet ja käytät aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin.

Kun käytät avapritinibia, lääkäri pyytää sinua käymään säännöllisesti verikokeissa sekä punnitsee sinut säännöllisesti, jos sinulla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi.

Katso lisätietoja kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

AYVAKYT-valmistetta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja AYVAKYT

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. AYVAKYT voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan, ja tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Seuraavat lääkkeet voivat voimistaa avapritinibin vaikutuksia ja lisätä sen haittavaikutuksia:

- bosepreviiri – käytetään C-hepatiitin hoitoon
- kobisistaatti, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri – käytetään HIV-infektioiden/AIDSin hoitoon
- klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli – käytetään vakavien sieni-infektioiden hoitoon
- konivaptaani – käytetään matalan veren natriumpitoisuuden (hyponatremian) hoitoon.

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää avapritinibin vaikutuksia:

- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin ja joidenkin muiden bakteeri-infektioiden hoitoon
- karbamatsapiini, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni, fenobarbitaali – käytetään epilepsian hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon
- bosentaani – käytetään korkean verenpaineen hoitoon
- efavirensi ja etraviriini – käytetään HIV-infektion/AIDSin hoitoon
- modafiniili – käytetään unihäiriöiden hoitoon
- dabrafenibi – käytetään tiettyjen syöpien hoitoon
- nafsilliini – käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden hoitoon
- deksametasoni – käytetään vähentämään tulehdusta.

Tämä lääke voi vaikuttaa seuraavien lääkkeiden tehoon tai lisätä niiden haittavaikutuksia:

- alfentaniili – käytetään kivun hoitoon leikkauksien ja lääketieteellisten toimenpiteiden aikana
- atatsanaviiri – käytetään HIV-infektion/AIDSin hoitoon
- midatsolaami – käytetään nukuttamiseen (anestesiaan), rauhoittamiseen (sedaatioon) tai ahdistuneisuuden lievittämiseen
- simvastatiini – käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- sirolimuusi, takrolimuusi – käytetään hylkimisreaktion estämiseen elinsiirroissa.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

AYVAKYT ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua tai syö greippiä AYVAKYT-hoidon aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Vältä raskaaksi tulemistä tämän lääkkeen käytön aikana, sillä tämä lääke saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi. Lääkäri keskustele kanssasi AYVAKYT-valmisteen raskauden aikaisen käytön mahdollisista riskeistä.

Lääkäri saattaa tarkistaa, oletko raskaana, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa tehokkaista sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Ei tiedetä, erittyykö AYVAKYT rintamaitoon. Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana ja vähintään 2 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa parhaasta tavasta ruokkia vauvaa tänä aikana.

Hedelmällisyys

AYVAKYT saattaa aiheuttaa hedelmällisyysongelmia miehillä ja naisilla. Keskustele lääkärin kanssa, jos tämä huolettaa sinua.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

AYVAKYT saattaa aiheuttaa oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyysi (ks. kohta 4). Näin ollen AYVAKYT saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ole erityisen varovainen ajaessasi autoa tai koneita käyttäessäsi, jos havaitset näitä haittavaikutuksia.

AYVAKYT sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Mitä AYVAKYT-valmisteen vahvuutta käytetään

Suosittelut AYVAKYT-valmisteen annokset riippuvat sairaudestasi: katso jäljempänä olevat tiedot. AYVAKYT on saatavilla eri vahvuisina tabletteina. Vahvuudet ovat 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Lääkäri määrää sinulle sopivan vahvuuden ja tablettien lukumäärän.

Pitkälle edenneen systeemisen mastosytoosin hoito

Suosittelut annokset on 200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Indolentien systeemisen mastosytoosin hoito

Suosittelut annokset on 25 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Jos sinulla on maksaongelmia, lääkäri saattaa aloittaa hoitosi tätä pienemmällä AYVAKYT-annoksella.

Jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia, lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai lopettaa hoidon tilapäisesti tai pysyvästi. Älä muuta annostasi tai lopeta AYVAKYT-valmisteen ottamista, ellei lääkäri niin määrää.

Niele AYVAKYT-tabletti (tabletit) kokonaisena/kokonaisina vesilasillisen kanssa tyhjään mahaan. Älä syö vähintään 2 tuntiin ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista ja vähintään 1 tuntiin sen jälkeen.

Jos oksennat AYVAKYT-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos aikataulun mukaiseen aikaan.

Jos otat enemmän AYVAKYT-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, ota heti yhteys lääkäriin. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa AIVAKYT-valmistetta

Jos unohdat ottaa AIVAKYT-annoksen, ota se heti kun muistat, ellei seuraava aikataulun mukainen annos ole seuraavien 8 tunnin sisällä. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

Älä ota kahta annosta 8 tunnin sisällä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu mitä tahansa seuraavista (ks. myös kohta 2):

- voimakas päänsärky, näköhäiriöt, voimakas uneliaisuus tai voimakas heikkous toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (merkkejä aivojen toimintaan kohdistuvasta vaikutuksesta).

Muita haittavaikutuksia pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla saattavat olla

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- makuaistin muutos
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (aivojen toimintaan kohdistuvat vaikutukset)
- ripuli
- pahoinvointi, yökkäily ja oksentelu
- hiusten värin muutos
- turvotus (esim. jaloissa, nilkoissa, kasvoissa, silmissä, nivelissä)
- väsymys
- verikokeissa näkyvä vähäinen verihytaleiden määrä, johon liittyy usein lisääntynyt mustelma- tai verenvuototaipumus
- verikokeissa näkyvä vähäinen punasolujen määrä (anemia) ja valkosolujen vähentyminen.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- päänsärky
- heitehuimaus
- tuntoaistin heikentyminen, tunnottomuus, pistely tai lisääntynyt kipuherkkyys käsivarsissa ja jaloissa
- aivoverenvuoto
- lisääntynyt kyynelvuoto
- nenäverenvuoto
- hengenahdistus
- närästys
- nesteen kertyminen vatsaonteloon
- silmien, huulten, suun ja ihon kuivuminen
- ummetus, ilmavaivat
- vatsakipu
- maha-suolikanavan verenvuoto
- ihottuma
- hiusten lähtö
- kipu
- painon nousu
- sydämen sähköisen toiminnan muutokset
- mustelmat
- verikokeissa näkyvä maksan kuormituksen lisääntyminen ja bilirubiinin (maksan tuottama aine) korkea pitoisuus.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- nesteen kertyminen sydämen ympärille
- ihon punoitus tai kutina
- verikokeissa näkyvä munuaisten toiminnan heikentyminen.

Haittavaikutuksia indolenttia systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla saattavat olla Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- käsivarsien ja säärien turvotus.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- nukahtamisvaikeudet (unettomuus)
- kasvojen punoitus
- ihon punoitus tai kutina
- kasvojen turvotus
- verikokeissa näkyvä luustovaikutus (veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pullo on vahingoittunut tai siinä on merkkejä aiemmasta avaamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AYVAKYT sisältää

- Vaikuttava aine on avapritinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg avapritinibia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, kroscarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2, "AYVAKYT sisältää natriumia").
 - Tabletin päällyste: talkki, makrogoli 3350, poly(vinyylialkoholi) ja titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

AYVAKYT 25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tabletteja, joiden läpimitta on 5 mm ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "BLU" ja toiselle puolelle merkintä "25".

AYVAKYT toimitetaan pullossa, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pahvikotelo sisältää yhden pullon.

Pidä kuivausainesäiliö pullossa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
Sähköposti: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Ελλάδα, Κύπρος

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

AYVAKYT 50 mg kalvopäällysteiset tabletit avapritinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta
3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään

Mitä AYVAKYT on

AYVAKYT on lääke, jonka vaikuttava aine on avapritinibi.

Mihin AYVAKYT-valmistetta käytetään

AYVAKYT-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien sairauksien hoitoon: aggressiivinen systeeminen mastosytoosi (ASM), systeeminen mastosytoosi, johon liittyy hematologinen neoplasma (SM-AHN), tai syöttösoluleukemia (MCL), vähintään yhden systeemisen hoidon jälkeen. Nämä ovat sairauksia, joissa elimistö tuottaa liian paljon syöttösoluiksi kutsuttua valkosolutyyppejä. Oireita aiheutuu, kun liian paljon syöttösoluja pääsee elimistön eri elimiin, kuten maksaan, luuytimeen tai pernaan. Nämä syöttösolut vapauttavat myös aineita kuten histamiinia, jotka aiheuttavat erilaisia yleisoireita ja vahingoittavat tiettyjä kohde-elimä.

Aggressiivisesta systeemisestä mastosytoosista, systeemisestä mastosytoosista, johon liittyy hematologinen neoplasma, ja syöttösoluleukemiasta käytetään yhteistä nimitystä ”pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi” (AdvSM).

Miten AYVAKYT toimii

AYVAKYT estää kinaaseiksi kutsutun proteiiniiryhmän toimintaa elimistössä. Pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi sairastavien potilaiden syöttösoluissa on yleensä muutoksia (mutaatioita) geeneissä, jotka ovat mukana muodostamassa erityisiä kinaaseja, jotka liittyvät syöttösolujen kasvuun ja leviämiseen.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten AYVAKYT toimii tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

Älä ota AYVAKYT-valmistetta

- jos olet allerginen avapritinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

- **jos sinulla on ollut verisuonen aneurysma** (verisuonen seinämän pullistuma ja heikkeneminen) tai **aivoverenvuoto** viimeisen vuoden aikana
- **jos sinulla on vähäinen verihytaleiden määrä**
- **jos otat verta ohentavaa, verihyytymien ehkäisyyn tarkoitettua lääkettä, kuten varfariinia tai fenprokoumonia.**

Ole erityisen varovainen tämän lääkkeen kanssa:

- Sinulle saattaa ilmaantua oireita, kuten **voimakasta päänsärkyä, näköhäiriöitä, voimakasta uneliaisuutta tai voimakasta heikkoutta toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)**. Jos näitä oireita ilmenee, ota välittömästi yhteys lääkäriin ja keskeytä hoito väliaikaisesti. Jos sinulla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, lääkäri mittaa verihytaleidesi määrän ennen kuin aloitat hoidon ja seuraa sitä tarpeen mukaisesti avapritinibihoidon aikana.
- Hoito tällä lääkkeellä voi johtaa **suurempaan verenvuodon riskiin**. Avapritinibi voi aiheuttaa verenvuotoa ruoansulatuselimistössä, kuten mahassa, peräsuolella tai suolistossa. Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut tai on parhaillaan verenvuoto-ongelmia. Ennen kuin aloitat avapritinibin käytön, lääkäri saattaa tehdä verikokeita. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos saat seuraavia oireita: verta ulosteessa tai mustia ulosteita, vatsakipua, veren yskimistä/öksentelua.
- Sinulle saattaa myös ilmaantua **muistin menetystä, muistin muutoksia tai sekavuutta (merkkejä aivojen toimintaan kohdistuvasta vaikutuksesta)**. Avapritinibi voi joskus muuttaa ajattelua ja asioiden muistamista. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee näitä oireita tai jos joku perheenjäsen, hoitaja tai tuntemasi henkilö huomaa, että unohtelet asioita tai olet sekava.
- Kerro lääkärille heti, **jos painosi nousee hyvin nopeasti tai jos sinulla esiintyy kasvojen tai raajojen turvotusta tai hengitysvaikeuksia tai hengenahdistusta** tämän lääkkeen käytön aikana. Tämä lääke saattaa aiheuttaa voimakasta nesteen kertymistä kehoon.
- Avapritinibi saattaa aiheuttaa **sydämen rytmin poikkeavuuksia**. Lääkäri saattaa tehdä kokeita näiden ongelmien arvioimiseksi avapritinibihoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee huimausta, pyörrytystä tai epänormaaleja sydämenlyöntejä tämän lääkkeen käytön aikana.
- Sinulle saattaa ilmaantua **voimakkaita maha- ja suolistovaivoja (ripulia, pahoinvointia ja oksentelua)**. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee näitä oireita.
- Saatat tulla **herkemmäksi auringonvalolle** tämän lääkkeen käytön aikana. On tärkeää, että peität auringolle altistuvat ihoalueet ja käytät aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin.

Kun käytät avapritinibia, lääkäri pyytää sinua käymään säännöllisesti verikokeissa. Sinut myös punnitaan säännöllisesti.

Katso lisätietoja kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

AYVAKYT-valmistetta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja AYVAKYT

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. AYVAKYT voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan, ja tiettyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Seuraavat lääkkeet voivat voimistaa avapritinibin vaikutuksia ja lisätä sen haittavaikutuksia:

- bosepreviiri – käytetään C-hepatiitin hoitoon
- kobisistaatti, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri – käytetään HIV-infektioiden/AIDSin hoitoon
- klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli – käytetään vakavien sieni-infektioiden hoitoon
- konivaptaani – käytetään matalan veren natriumpitoisuuden (hyponatremian) hoitoon.

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää avapritinibin vaikutuksia:

- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin ja joidenkin muiden bakteeri-infektioiden hoitoon
- karbamatsapiini, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni, fenobarbitaali – käytetään epilepsian hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon
- bosentaani – käytetään korkean verenpaineen hoitoon
- efavirensi ja etraviriini – käytetään HIV-infektion/AIDSin hoitoon
- modafiniili – käytetään unihäiriöiden hoitoon
- dabrafenibi – käytetään tiettyjen syöpien hoitoon
- nafsilliini – käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden hoitoon
- deksametasoni – käytetään vähentämään tulehdusta.

Tämä lääke voi vaikuttaa seuraavien lääkkeiden tehoon tai lisätä niiden haittavaikutuksia:

- alfentaniili – käytetään kivun hoitoon leikkauksien ja lääketieteellisten toimenpiteiden aikana
- atatsanaviiri – käytetään HIV-infektion/AIDSin hoitoon
- midatsolaami – käytetään nukuttamiseen (anestesiaan), rauhoittamiseen (sedaatioon) tai ahdistuneisuuden lievittämiseen
- simvastatiini – käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- sirolimuusi, takrolimuusi – käytetään hylkimisreaktion estämiseen elinsiirroissa.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

AYVAKYT ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua tai syö greippiä AYVAKYT-hoidon aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Vältä raskaaksi tulemistä tämän lääkkeen käytön aikana, sillä tämä lääke saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi. Lääkäri keskustele kanssasi AYVAKYT-valmisteen raskauden aikaisen käytön mahdollisista riskeistä.

Lääkäri saattaa tarkistaa, oletko raskaana, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa tehokkaista sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Ei tiedetä, erittyykö AYVAKYT rintamaitoon. Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana ja vähintään 2 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa parhaasta tavasta ruokkia vauvaa tänä aikana.

Hedelmällisyys

AYVAKYT saattaa aiheuttaa hedelmällisyysongelmia miehillä ja naisilla. Keskustele lääkärin kanssa, jos tämä huolettaa sinua.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

AYVAKYT saattaa aiheuttaa oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyysi (ks. kohta 4). Näin ollen AYVAKYT saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ole erityisen varovainen ajaessasi autoa tai koneita käyttäessäsi, jos havaitset näitä haittavaikutuksia.

AYVAKYT sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Mitä AYVAKYT-valmisteen vahvuutta käytetään

Suosittelun AYVAKYT-valmisteen annos riippuu sairaudestasi: katso jäljempänä olevat tiedot. AYVAKYT on saatavilla eri vahvuisina tabletteina. Vahvuudet ovat 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Lääkäri määrää sinulle sopivan vahvuuden ja tablettien lukumäärän.

Pitkälle edenneen systeemisen mastosytoosin hoito

Suosittelun annos on 200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Jos sinulla on maksaongelmia, lääkäri saattaa aloittaa hoitosi tätä pienemmällä AYVAKYT-annoksella.

Jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia, lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai lopettaa hoidon tilapäisesti tai pysyvästi. Älä muuta annostasi tai lopeta AYVAKYT-valmisteen ottamista, ellei lääkäri niin määrää.

Niele AYVAKYT-tabletti (tabletit) kokonaisena/kokonaisina vesilasillisen kanssa tyhjään mahaan. Älä syö vähintään 2 tuntiin ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista ja vähintään 1 tuntiin sen jälkeen.

Jos oksennat AYVAKYT-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos aikataulun mukaiseen aikaan.

Jos otat enemmän AYVAKYT-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettiä, ota heti yhteys lääkäriin. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa AYVAKYT-valmistetta

Jos unohdat ottaa AYVAKYT-annoksen, ota se heti kun muistat, ellei seuraava aikataulun mukainen annos ole seuraavien 8 tunnin sisällä. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

Älä ota kahta annosta 8 tunnin sisällä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu mitä tahansa seuraavista (ks. myös kohta 2):

- voimakas päänsärky, näköhäiriöt, voimakas uneliaisuus tai voimakas heikkous toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (merkkejä aivojen toimintaan kohdistuvasta vaikutuksesta).

Muita haittavaikutuksia saattavat olla

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- makuuastein muutos
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (aivojen toimintaan kohdistuvat vaikutukset)
- ripuli
- pahoinvointi, yökkäily ja oksentelu
- hiusten värin muutos
- turvotus (esim. jaloissa, nilkoissa, kasvoissa, silmissä, nivelissä)
- väsymys
- verikokeissa näkyvä vähäinen verihutaleiden määrä, johon liittyy usein lisääntynyt mustelma- tai verenvuototaipumus
- verikokeissa näkyvä vähäinen punasolujen määrä (anemia) ja valkosolujen vähentyminen.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- päänsärky
- heitehuimaus
- tuntoaistein heikentyminen, tunnottomuus, pistely tai lisääntynyt kipuherkkyys käsivarsissa ja jaloissa
- aivoverenvuoto
- lisääntynyt kyynelvuoto
- nenäverenvuoto
- hengenahdistus
- nälästys
- nesteen kertyminen vatsaonteloon
- silmien, huulten, suun ja ihon kuivuminen
- ummetus, ilmavaivat
- vatsakipu
- maha-suolikanavan verenvuoto
- ihottuma
- hiusten lähtö
- kipu
- painon nousu
- sydämen sähköisen toiminnan muutokset
- mustelmat
- verikokeissa näkyvä maksan kuormituksen lisääntyminen ja bilirubiinin (maksan tuottama aine) korkea pitoisuus.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- nesteen kertyminen sydämen ympärille
- ihon punoitus tai kutina
- verikokeissa näkyvä munuaisten toiminnan heikentyminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pullo on vahingoittunut tai siinä on merkkejä aiemmasta avaamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AYVAKYT sisältää

- Vaikuttava aine on avapritinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg avapritinibia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2, "AYVAKYT sisältää natriumia").
 - Tabletin päällyste: talkki, makrogoli 3350, poly(vinyylialkoholi) ja titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

AYVAKYT 25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tabletteja, joiden läpimitta on 6 mm ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "BLU" ja toiselle puolelle merkintä "50".

AYVAKYT toimitetaan pullossa, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pahvikotelo sisältää yhden pullon.

Pidä kuivausainesäiliö pullossa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag, 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/ Teл/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
Sähköposti: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.
Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.
Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

AYVAKYT 100 mg kalvopäällysteiset tabletit avapritinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta
3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään

Mitä AYVAKYT on

AYVAKYT on lääke, jonka vaikuttava aine on avapritinibi.

Mihin AYVAKYT-valmistetta käytetään

AYVAKYT-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien sairauksien hoitoon:

- gastrointestinaaliseksi stroomakasvaimeksi (GIST-kasvaimeksi) kutsuttu ruoansulatuskanavan syöpä, jota ei voida hoitaa leikkauksella (leikkaushoitoon soveltumaton) tai joka on levinnyt muualle elimistöön (etäpesäkkeinen), ja jossa on erityinen mutaatio (D842V) geenissä, joka liittyy verihiihtalekasvutekijäreseptori alfa (PDGFRA) -nimisen kinaasin valmistamiseen.
- aggressiivinen systeeminen mastosytoosi (ASM), systeeminen mastosytoosi, johon liittyy hematologinen neoplasma (SM-AHN), tai syöttösoluleukemia (MCL), vähintään yhden systeemisen hoidon jälkeen. Nämä ovat sairauksia, joissa elimistö tuottaa liian paljon syöttösoluiksi kutsuttua valkosolutyyppejä. Oireita aiheutuu, kun liian paljon syöttösoluja pääsee elimistön eri elimiin, kuten maksaan, luuytimeen tai pernaan. Nämä syöttösolut vapauttavat myös aineita kuten histamiinia, jotka aiheuttavat erilaisia yleisoireita ja vahingoittavat tiettyjä kohde-elimiä.
Aggressiivisesta systeemisestä mastosytoosista, systeemisestä mastosytoosista, johon liittyy hematologinen neoplasma ja syöttösoluleukemiasta käytetään yhteistä nimitystä ”pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi” (AdvSM).

Miten AYVAKYT toimii

AYVAKYT estää kinaaseiksi kutsutun proteiiniiryhmän toimintaa elimistössä. Pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden syöttösoluissa tai GIST-kasvaimen muodostavissa

soluissa on yleensä muutoksia (mutaatioita) geeneissä, jotka ovat mukana muodostamassa erityisiä kinaaseja, jotka liittyvät syöttösolujen kasvuun ja leviämiseen.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten AYVAKYT toimii tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

Älä ota AYVAKYT-valmistetta

- jos olet allerginen avapritinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

- **jos sinulla on ollut verisuonen aneurysma** (verisuonen seinämän pullistuma ja heikkeneminen) tai **aivoverenvuoto** viimeisen vuoden aikana
- **jos sinulla on vähäinen verihiiutaleiden määrä**
- **jos otat verta ohentavaa, verihyytymien ehkäisyyn tarkoitettua lääkettä, kuten varfariinia tai fenprokoumonia.**

Ole erityisen varovainen tämän lääkkeen kanssa:

- Sinulle saattaa ilmentua oireita, kuten **voimakasta päänsärkyä, näköhäiriöitä, voimakasta uneliaisuutta tai voimakasta heikkoutta toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)**. Jos näitä oireita ilmenee, ota välittömästi yhteys lääkäriin ja keskeytä hoito väliaikaisesti. Jos sinulla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, lääkäri mittaa verihiiutaleidesi määrän ennen kuin aloitat hoidon ja seuraa sitä tarpeen mukaisesti avapritinibihoidon aikana.
- Hoito tällä lääkkeellä voi johtaa **suurempaan verenvuodon riskiin**. Avapritinibi voi aiheuttaa verenvuotoa ruoansulatuselimistössä, kuten mahassa, peräsuoleissa tai suolistossa. GIST-potilailla avapritinibi voi myös aiheuttaa verenvuotoa maksassa, sekä kasvaimen verenvuotoa. Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut tai on parhaillaan verenvuoto-ongelmia. Ennen kuin aloitat avapritinibin käytön, lääkäri saattaa tehdä verikokeita. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos saat seuraavia oireita: verta ulosteissa tai mustia ulosteita, vatsakipua, veren yskimistä/öksentelua.
- Sinulle saattaa myös ilmentua **muistin menetystä, muistin muutoksia tai sekavuutta (merkkejä aivojen toimintaan kohdistuvasta vaikutuksesta)**. Avapritinibi voi joskus muuttaa ajattelua ja asioiden muistamista. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee näitä oireita tai jos joku perheenjäsen, hoitaja tai tuntemasi henkilö huomaa, että unohtelet asioita tai olet sekava.
- Kerro lääkärille heti, **jos painosi nousee hyvin nopeasti tai jos sinulla esiintyy kasvojen tai raajojen turvotusta tai hengitysvaikeuksia tai hengenahdistusta** tämän lääkkeen käytön aikana. Tämä lääke saattaa aiheuttaa voimakasta nesteen kertymistä kehoon.
- Avapritinibi saattaa aiheuttaa **sydämen rytmin poikkeavuuksia**. Lääkäri saattaa tehdä kokeita näiden ongelmien arvioimiseksi avapritinibihoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee huimausta, pyörrytystä tai epänormaaleja sydämenlyöntejä tämän lääkkeen käytön aikana.
- Sinulle saattaa ilmentua **voimakkaita maha- ja suolistovaivoja (ripulia, pahoinvointia ja oksentelua)**. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee näitä oireita.
- Saatat tulla **herkemmäksi auringonvalolle** tämän lääkkeen käytön aikana. On tärkeää, että peität auringolle altistuvat ihoalueet ja käytät aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin.

Kun käytät avapritinibia, lääkäri pyytää sinua käymään säännöllisesti verikokeissa. Sinut myös punnitaan säännöllisesti.

Katso lisätietoja kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

AYVAKYT-valmistetta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja AYVAKYT

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. AYVAKYT voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan, ja tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Seuraavat lääkkeet voivat voimistaa avapritinibin vaikutuksia ja lisätä sen haittavaikutuksia:

- bosepreviiri – käytetään C-hepatiitin hoitoon
- kobisistaatti, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri – käytetään HIV-infektioiden/AIDSin hoitoon
- klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli – käytetään vakavien sieni-infektioiden hoitoon
- konivaptaani – käytetään matalan veren natriumpitoisuuden (hyponatremian) hoitoon.

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää avapritinibin vaikutuksia:

- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin ja joidenkin muiden bakteeri-infektioiden hoitoon
- karbamatsapiini, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni, fenobarbitaali – käytetään epilepsian hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon
- bosentaani – käytetään korkean verenpaineen hoitoon
- efavirensi ja etraviriini – käytetään HIV-infektion/AIDSin hoitoon
- modafiniili – käytetään unihäiriöiden hoitoon
- dabrafenibi – käytetään tiettyjen syöpien hoitoon
- nafsilliini – käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden hoitoon
- deksametasoni – käytetään vähentämään tulehdusta.

Tämä lääke voi vaikuttaa seuraavien lääkkeiden tehoon tai lisätä niiden haittavaikutuksia:

- alfentaniili – käytetään kivun hoitoon leikkauksien ja lääketieteellisten toimenpiteiden aikana
- atatsanaviiri – käytetään HIV-infektion/AIDSin hoitoon
- midatsolaami – käytetään nukuttamiseen (anestesiaan), rauhoittamiseen (sedaatioon) tai ahdistuneisuuden lievittämiseen
- simvastatiini – käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- sirolimuusi, takrolimuusi – käytetään hylkimisreaktion estämiseen elinsiirroissa.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

AYVAKYT ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua tai syö greippiä AYVAKYT-hoidon aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Vältä raskaaksi tulemistä tämän lääkkeen käytön aikana, sillä tämä lääke saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi. Lääkäri keskustele kanssasi AYVAKYT-valmisteen raskauden aikaisen käytön mahdollisista riskeistä.

Lääkäri saattaa tarkistaa, oletko raskaana, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa tehokkaista sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Ei tiedetä, erittyykö AYVAKYT rintamaitoon. Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana ja vähintään 2 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa parhaasta tavasta ruokkia vauvaa tänä aikana.

Hedelmällisyys

AYVAKYT saattaa aiheuttaa hedelmällisyysongelmia miehillä ja naisilla. Keskustele lääkärin kanssa, jos tämä huolettaa sinua.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

AYVAKYT saattaa aiheuttaa oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyysi (ks. kohta 4). Näin ollen AYVAKYT saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ole erityisen varovainen ajaessasi autoa tai koneita käyttäessäsi, jos havaitset näitä haittavaikutuksia.

AYVAKYT sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Mitä AYVAKYT-valmisteen vahvuutta käytetään

Suosittelut AYVAKYT-valmisteen annokset riippuvat sairaudestasi: katso jäljempänä olevat tiedot. AYVAKYT on saatavilla eri vahvuisina tabletteina. Vahvuudet ovat 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Lääkäri määrää sinulle sopivan vahvuuden ja tablettien lukumäärän.

GIST-kasvaimen hoito

Suosittelut annokset on 300 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Pitkälle edenneen systeemisen mastosytoosin hoito

Suosittelut annokset on 200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Jos sinulla on maksaongelmia, lääkäri saattaa aloittaa hoitosi tätä pienemmällä AYVAKYT-annoksella.

Jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia, lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai lopettaa hoidon tilapäisesti tai pysyvästi. Älä muuta annostasi tai lopeta AYVAKYT-valmisteen ottamista, ellei lääkäri niin määrää.

Niele AYVAKYT-tabletti (tabletit) kokonaisena/kokonaisina vesilasillisen kanssa tyhjään mahaan. Älä syö vähintään 2 tuntiin ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista ja vähintään 1 tuntiin sen jälkeen.

Jos oksennat AYVAKYT-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos aikataulun mukaiseen aikaan.

Jos otat enemmän AYVAKYT-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, ota heti yhteys lääkäriin. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa AIVAKYT-valmistetta

Jos unohdat ottaa AIVAKYT-annoksen, ota se heti kun muistat, ellei seuraava aikataulun mukainen annos ole seuraavien 8 tunnin sisällä. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

Älä ota kahta annosta 8 tunnin sisällä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu mitä tahansa seuraavista (ks. myös kohta 2):

- voimakas päänsärky, näköhäiriöt, voimakas uneliaisuus tai voimakas heikkous toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (merkkejä aivojen toimintaan kohdistuvasta vaikutuksesta).

GIST-potilailla muita haittavaikutuksia saattavat olla

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- ruokahalun heikkeneminen
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (aivojen toimintaan kohdistuvat vaikutukset)
- heitehuimaus
- makuaistin muutos
- lisääntynyt kyynelvuoto
- vatsakipu
- pahoinvointi, yökkäily ja oksentelu
- ripuli
- silmien, huulten, suun ja ihon kuivuminen
- närästys
- hiusten värin muutos
- ihottuma
- turvotus (esim. jaloissa, nilkoissa, kasvoissa, silmissä, nivelissä)
- väsymys
- verikokeissa näkyvä vähäinen punasolujen määrä (anemia) ja valkosolujen vähentyminen
- verikokeissa näkyvä maksan kuormituksen lisääntyminen ja bilirubiinin (maksan tuottama aine) korkea pitoisuus.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- silmän punoitus tai kipu, näön sumentuminen
- elimistön kuivuminen
- vähäinen albumiinin pitoisuus veressä
- masennus
- ahdistuneisuus
- nukahtamisvaikeudet (unettomuus)
- aivoverenvuoto
- tuntoaistin heikentyminen, tunnottomuus, pistely tai lisääntynyt kipuherkkyys käsivarsissa ja jaloissa
- voimattomuuden tai epätavallisen uneliaisuuden tunne
- puhelihäiriö tai käheä ääni
- liikehäiriö
- päänsärky
- vapina
- silmän verenvuoto
- lisääntynyt valoherkkyys
- verenpaineen kohoaminen
- hengenahdistus

- nenän tukkoisuus
- yskä, mukaan lukien limaa tuottava yskä
- maha-suolikanavan verenvuoto
- nesteen kertyminen vatsaonteloon
- ummetus, ilmavaivat
- nielemisvaikeudet
- suun, huulten tai kielen kipu, sammas
- syljenerityksen lisääntyminen
- ihon punoitus tai kutina
- ihon värjäytyminen
- hiusten lähtö
- kipu
- lihaskouristukset
- verta virtsassa
- kuume tai yleinen huonovointisuus
- sydämen sähköisen toiminnan muutokset
- painon nousu tai lasku
- verikokeissa näkyvä vähäinen verihiutaleiden määrä, johon liittyy usein lisääntynyt mustelma- tai verenvuototaipumus
- verikokeissa näkyvät veren mineraalipitoisuuksien muutokset
- verikokeissa näkyvä munuaisten toiminnan heikentyminen
- verikokeissa näkyvä lihasten hajoamisen lisääntyminen.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- verenvuoto kasvaimessa
- nesteen kertyminen sydämen ympärille
- verenvuoto maksassa.

Pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla muita haittavaikutuksia saattavat olla

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- makuuastein muutos
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (aivojen toimintaan kohdistuvat vaikutukset)
- ripuli
- pahoinvointi, yökkäily ja oksentelu
- hiusten värin muutos
- turvotus (esim. jaloissa, nilkoissa, kasvoissa, silmissä, nivelissä)
- väsymys
- verikokeissa näkyvä vähäinen verihiutaleiden määrä, johon liittyy usein lisääntynyt mustelma- tai verenvuototaipumus
- verikokeissa näkyvä vähäinen punasolujen määrä (anemia) ja valkosolujen vähentyminen.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- päänsärky
- heitehuimaus
- tuntoaistin heikentyminen, tunnottomuus, pistely tai lisääntynyt kipuherkkyys käsivarsissa ja jaloissa
- aivoverenvuoto
- lisääntynyt kyynelvuoto
- nenäverenvuoto
- hengenahdistus
- närästys
- nesteen kertyminen vatsaonteloon
- silmien, huulten, suun ja ihon kuivuminen
- ummetus, ilmavaivat
- vatsakipu
- maha-suolikanavan verenvuoto

- ihottuma
- hiusten lähtö
- kipu
- painon nousu
- sydämen sähköisen toiminnan muutokset
- mustelmat
- verikokeissa näkyvä maksan kuormituksen lisääntyminen ja bilirubiinin (maksan tuottama aine) korkea pitoisuus.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- nesteen kertyminen sydämen ympärille
- ihon punoitus tai kutina
- verikokeissa näkyvä munuaisten toiminnan heikentyminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pullo on vahingoittunut tai siinä on merkkejä aiemmasta avaamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AYVAKYT sisältää

- Vaikuttava aine on avapritinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg avapritinibia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2, "AYVAKYT sisältää natriumia").
 - Tabletin päällyste: talkki, makrogoli 3350, poly(vinyylialkoholi) ja titaanidioksidi (E171).
 - Painomuste: sellakkalasite 45 % (20-prosenttisesti esteröity) etanolissa, briljanttisininen (E133), titaanidioksidi (E171), musta rautaoksidi (E172) ja propyleeniglykoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

AYVAKYT 100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tabletteja, joiden läpimitta on 9 mm ja joiden toisella puolella on sinisellä musteella merkintä "BLU" ja toisella puolella merkintä "100".

AYVAKYT toimitetaan pullossa, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pahvikotelo sisältää yhden pullon.

Pidä kuivausainesäiliö pullossa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
Sähköposti: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

AYVAKYT 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen avapritinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta
3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään

Mitä AYVAKYT on

AYVAKYT on lääke, jonka vaikuttava aine on avapritinibi.

Mihin AYVAKYT-valmistetta käytetään

AYVAKYT-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien sairauksien hoitoon:

- gastrointestinaaliseksi stroomakasvaimeksi (GIST-kasvaimeksi) kutsuttu ruoansulatuskanavan syöpä, jota ei voida hoitaa leikkauksella (leikkaushoitoon soveltumaton) tai joka on levinnyt muualle elimistöön (etäpesäkkeinen), ja jossa on erityinen mutaatio (D842V) geenissä, joka liittyy verihiihtalekasvutekijäreseptori alfa (PDGFRA) -nimisen kinaasin valmistamiseen.
- aggressiivinen systeeminen mastosytoosi (ASM), systeeminen mastosytoosi, johon liittyy hematologinen neoplasma (SM-AHN), tai syöttösoluleukemia (MCL), vähintään yhden systeemisen hoidon jälkeen. Nämä ovat sairauksia, joissa elimistö tuottaa liian paljon syöttösoluiksi kutsuttua valkosolutyyppejä. Oireita aiheutuu, kun liian paljon syöttösoluja pääsee elimistön eri elimiin, kuten maksaan, luuytimeen tai pernaan. Nämä syöttösolut vapauttavat myös aineita kuten histamiinia, jotka aiheuttavat erilaisia yleisoireita ja vahingoittavat tiettyjä kohde-elimiä.
Aggressiivisesta systeemisestä mastosytoosista, systeemisestä mastosytoosista, johon liittyy hematologinen neoplasma ja syöttösoluleukemiasta käytetään yhteistä nimitystä ”pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi” (AdvSM).

Miten AYVAKYT toimii

AYVAKYT estää kinaaseiksi kutsutun proteiiniiryhmän toimintaa elimistössä. Pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavien potilaiden syöttösoluissa tai GIST-kasvaimen muodostavissa

soluissa on yleensä muutoksia (mutaatioita) geeneissä, jotka ovat mukana muodostamassa erityisiä kinaaseja, jotka liittyvät syöttösolujen kasvuun ja leviämiseen.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten AYVAKYT toimii tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

Älä ota AYVAKYT-valmistetta

- jos olet allerginen avapritinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

- **jos sinulla on ollut verisuonen aneurysma** (verisuonen seinämän pullistuma ja heikkeneminen) tai **aivoverenvuoto** viimeisen vuoden aikana
- **jos sinulla on vähäinen verihiiutaleiden määrä**
- **jos otat verta ohentavaa, verihyytymien ehkäisyyn tarkoitettua lääkettä, kuten varfariinia tai fenprokoumonia.**

Ole erityisen varovainen tämän lääkkeen kanssa:

- Sinulle saattaa ilmentua oireita, kuten **voimakasta päänsärkyä, näköhäiriöitä, voimakasta uneliaisuutta tai voimakasta heikkoutta toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)**. Jos näitä oireita ilmenee, ota välittömästi yhteys lääkäriin ja keskeytä hoito väliaikaisesti. Jos sinulla on pitkälle edennyt systeeminen mastosytoosi, lääkäri mittaa verihiiutaleidesi määrän ennen kuin aloitat hoidon ja seuraa sitä tarpeen mukaisesti avapritinibihoidon aikana.
- Hoito tällä lääkkeellä voi johtaa **suurempaan verenvuodon riskiin**. Avapritinibi voi aiheuttaa verenvuotoa ruoansulatuselimistössä, kuten mahassa, peräsuoleissa tai suolistossa. GIST-potilailla avapritinibi voi myös aiheuttaa verenvuotoa maksassa, sekä kasvaimen verenvuotoa. Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut tai on parhaillaan verenvuoto-ongelmia. Ennen kuin aloitat avapritinibin käytön, lääkäri saattaa tehdä verikokeita. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos saat seuraavia oireita: verta ulosteissa tai mustia ulosteita, vatsakipua, veren yskimistä/öksentelua.
- Sinulle saattaa myös ilmentua **muistin menetystä, muistin muutoksia tai sekavuutta (merkkejä aivojen toimintaan kohdistuvasta vaikutuksesta)**. Avapritinibi voi joskus muuttaa ajattelua ja asioiden muistamista. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee näitä oireita tai jos joku perheenjäsen, hoitaja tai tuntemasi henkilö huomaa, että unohtelet asioita tai olet sekava.
- Kerro lääkärille heti, **jos painosi nousee hyvin nopeasti tai jos sinulla esiintyy kasvojen tai raajojen turvotusta tai hengitysvaikeuksia tai hengenahdistusta** tämän lääkkeen käytön aikana. Tämä lääke saattaa aiheuttaa voimakasta nesteen kertymistä kehoon.
- Avapritinibi saattaa aiheuttaa **sydämen rytmin poikkeavuuksia**. Lääkäri saattaa tehdä kokeita näiden ongelmien arvioimiseksi avapritinibihoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee huimausta, pyörrytystä tai epänormaaleja sydämenlyöntejä tämän lääkkeen käytön aikana.
- Sinulle saattaa ilmentua **voimakkaita maha- ja suolistovaivoja (ripulia, pahoinvointia ja oksentelua)**. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee näitä oireita.
- Saatat tulla **herkemmäksi auringonvalolle** tämän lääkkeen käytön aikana. On tärkeää, että peität auringolle altistuvat ihoalueet ja käytät aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin.

Kun käytät avapritinibia, lääkäri pyytää sinua käymään säännöllisesti verikokeissa. Sinut myös punnitaan säännöllisesti.

Katso lisätietoja kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

AYVAKYT-valmistetta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja AYVAKYT

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. AYVAKYT voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan, ja tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Seuraavat lääkkeet voivat voimistaa avapritinibin vaikutuksia ja lisätä sen haittavaikutuksia:

- bosepreviiri – käytetään C-hepatiitin hoitoon
- kobisistaatti, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri – käytetään HIV-infektioiden/AIDSin hoitoon
- klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli – käytetään vakavien sieni-infektioiden hoitoon
- konivaptaani – käytetään matalan veren natriumpitoisuuden (hyponatremian) hoitoon.

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää avapritinibin vaikutuksia:

- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin ja joidenkin muiden bakteeri-infektioiden hoitoon
- karbamatsapiini, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni, fenobarbitaali – käytetään epilepsian hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon
- bosentaani – käytetään korkean verenpaineen hoitoon
- efavirensi ja etraviriini – käytetään HIV-infektion/AIDSin hoitoon
- modafiniili – käytetään unihäiriöiden hoitoon
- dabrafenibi – käytetään tiettyjen syöpien hoitoon
- nafsilliini – käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden hoitoon
- deksametasoni – käytetään vähentämään tulehdusta.

Tämä lääke voi vaikuttaa seuraavien lääkkeiden tehoon tai lisätä niiden haittavaikutuksia:

- alfentaniili – käytetään kivun hoitoon leikkauksien ja lääketieteellisten toimenpiteiden aikana
- atatsanaviiri – käytetään HIV-infektion/AIDSin hoitoon
- midatsolaami – käytetään nukuttamiseen (anestesiaan), rauhoittamiseen (sedaatioon) tai ahdistuneisuuden lievittämiseen
- simvastatiini – käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- sirolimuusi, takrolimuusi – käytetään hylkimisreaktion estämiseen elinsiirroissa.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

AYVAKYT ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua tai syö greippiä AYVAKYT-hoidon aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Vältä raskaaksi tulemistä tämän lääkkeen käytön aikana, sillä tämä lääke saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi. Lääkäri keskustele kanssasi AYVAKYT-valmisteen raskauden aikaisen käytön mahdollisista riskeistä.

Lääkäri saattaa tarkistaa, oletko raskaana, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa tehokkaista sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Ei tiedetä, erittyykö AYVAKYT rintamaitoon. Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana ja vähintään 2 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa parhaasta tavasta ruokkia vauvaa tänä aikana.

Hedelmällisyys

AYVAKYT saattaa aiheuttaa hedelmällisyysongelmia miehillä ja naisilla. Keskustele lääkärin kanssa, jos tämä huolettaa sinua.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

AYVAKYT saattaa aiheuttaa oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyysi (ks. kohta 4). Näin ollen AYVAKYT saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ole erityisen varovainen ajaessasi autoa tai koneita käyttäessäsi, jos havaitset näitä haittavaikutuksia.

AYVAKYT sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Mitä AYVAKYT-valmisteen vahvuutta käytetään

Suosittelut AYVAKYT-valmisteen annokset riippuvat sairaudestasi: katso jäljempänä olevat tiedot. AYVAKYT on saatavilla eri vahvuisina tabletteina. Vahvuudet ovat 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Lääkäri määrää sinulle sopivan vahvuuden ja tablettien lukumäärän.

GIST-kasvaimen hoito

Suosittelut annokset on 300 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Pitkälle edenneen systeemisen mastosytoosin hoito

Suosittelut annokset on 200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Jos sinulla on maksaongelmia, lääkäri saattaa aloittaa hoitosi tätä pienemmällä AYVAKYT-annoksella.

Jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia, lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai lopettaa hoidon tilapäisesti tai pysyvästi. Älä muuta annostasi tai lopeta AYVAKYT-valmisteen ottamista, ellei lääkäri niin määrää.

Niele AYVAKYT-tabletti (tabletit) kokonaisena/kokonaisina vesilasillisen kanssa tyhjään mahaan. Älä syö vähintään 2 tuntiin ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista ja vähintään 1 tuntiin sen jälkeen.

Jos oksennat AYVAKYT-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos aikataulun mukaiseen aikaan.

Jos otat enemmän AYVAKYT-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, ota heti yhteys lääkäriin. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa AIVAKYT-valmistetta

Jos unohdat ottaa AIVAKYT-annoksen, ota se heti kun muistat, ellei seuraava aikataulun mukainen annos ole seuraavien 8 tunnin sisällä. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

Älä ota kahta annosta 8 tunnin sisällä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu mitä tahansa seuraavista (ks. myös kohta 2):

- voimakas päänsärky, näköhäiriöt, voimakas uneliaisuus tai voimakas heikkous toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (merkkejä aivojen toimintaan kohdistuvasta vaikutuksesta).

GIST-potilailla muita haittavaikutuksia saattavat olla

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- ruokahalun heikkeneminen
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (aivojen toimintaan kohdistuvat vaikutukset)
- heitehuimaus
- makuaistin muutos
- lisääntynyt kyynelvuoto
- vatsakipu
- pahoinvointi, yökkäily ja oksentelu
- ripuli
- silmien, huulten, suun ja ihon kuivuminen
- närästys
- hiusten värin muutos
- ihottuma
- turvotus (esim. jaloissa, nilkoissa, kasvoissa, silmissä, nivelissä)
- väsymys
- verikokeissa näkyvä vähäinen punasolujen määrä (anemia) ja valkosolujen vähentyminen
- verikokeissa näkyvä maksan kuormituksen lisääntyminen ja bilirubiinin (maksan tuottama aine) korkea pitoisuus.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- silmän punoitus tai kipu, näön sumentuminen
- elimistön kuivuminen
- vähäinen albumiinin pitoisuus veressä
- masennus
- ahdistuneisuus
- nukahtamisvaikeudet (unettomuus)
- aivoverenvuoto
- tuntoaistin heikentyminen, tunnottomuus, pistely tai lisääntynyt kipuherkkyys käsivarsissa ja jaloissa
- voimattomuuden tai epätavallisen uneliaisuuden tunne
- puhelihäiriö tai käheä ääni
- liikehäiriö
- päänsärky
- vapina
- silmän verenvuoto
- lisääntynyt valoherkkyys
- verenpaineen kohoaminen
- hengenahdistus

- nenän tukkoisuus
- yskä, mukaan lukien limaa tuottava yskä
- maha-suolikanavan verenvuoto
- nesteen kertyminen vatsaonteloon
- ummetus, ilmavaivat
- nielemisvaikeudet
- suun, huulten tai kielen kipu, sammas
- syljenerityksen lisääntyminen
- ihon punoitus tai kutina
- ihon värjäytyminen
- hiusten lähtö
- kipu
- lihaskouristukset
- verta virtsassa
- kuume tai yleinen huonovointisuus
- sydämen sähköisen toiminnan muutokset
- painon nousu tai lasku
- verikokeissa näkyvä vähäinen verihiutaleiden määrä, johon liittyy usein lisääntynyt mustelma- tai verenvuototaipumus
- verikokeissa näkyvät veren mineraalipitoisuuksien muutokset
- verikokeissa näkyvä munuaisten toiminnan heikentyminen
- verikokeissa näkyvä lihasten hajoamisen lisääntyminen.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- verenvuoto kasvaimessa
- nesteen kertyminen sydämen ympärille
- verenvuoto maksassa.

Pitkälle edennyttä systeemistä mastosytoosia sairastavilla potilailla muita haittavaikutuksia saattavat olla

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- makuuastein muutos
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (aivojen toimintaan kohdistuvat vaikutukset)
- ripuli
- pahoinvointi, yökkäily ja oksentelu
- hiusten värin muutos
- turvotus (esim. jaloissa, nilkoissa, kasvoissa, silmissä, nivelissä)
- väsymys
- verikokeissa näkyvä vähäinen verihiutaleiden määrä, johon liittyy usein lisääntynyt mustelma- tai verenvuototaipumus
- verikokeissa näkyvä vähäinen punasolujen määrä (anemia) ja valkosolujen vähentyminen.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- päänsärky
- heitehuimaus
- tuntoaistin heikentyminen, tunnottomuus, pistely tai lisääntynyt kipuherkkyys käsivarsissa ja jaloissa
- aivoverenvuoto
- lisääntynyt kyynelvuoto
- nenäverenvuoto
- hengenahdistus
- närästys
- nesteen kertyminen vatsaonteloon
- silmien, huulten, suun ja ihon kuivuminen
- ummetus, ilmavaivat
- vatsakipu
- maha-suolikanavan verenvuoto

- ihottuma
- hiusten lähtö
- kipu
- painon nousu
- sydämen sähköisen toiminnan muutokset
- mustelmat
- verikokeissa näkyvä maksan kuormituksen lisääntyminen ja bilirubiinin (maksan tuottama aine) korkea pitoisuus.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- nesteen kertyminen sydämen ympärille
- ihon punoitus tai kutina
- verikokeissa näkyvä munuaisten toiminnan heikentyminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pullo on vahingoittunut tai siinä on merkkejä aiemmasta avaamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AYVAKYT sisältää

- Vaikuttava aine on avapritinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg avapritinibia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2, "AYVAKYT sisältää natriumia").
 - Tabletin päällyste: talkki, makrogoli 3350, poly(vinyylialkoholi) ja titaanidioksidi (E171).
 - Painomuste: sellakkalasite 45 % (20-prosenttisesti esteröity) etanolissa, briljanttisininen (E133), titaanidioksidi (E171), musta rautaoksidi (E172) ja propyleeniglykoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

AYVAKYT 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, valkoisia tabletteja, joiden pituus on 16 mm ja leveys 8 mm ja joiden toisella puolella on sinisellä musteella merkintä "BLU" ja toisella puolella merkintä "200".

AYVAKYT toimitetaan pullossa, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pahvikotelo sisältää yhden pullon.

Pidä kuivausainesäiliö pullossa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
Sähköposti: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

AYVAKYT 300 mg kalvopäällysteiset tabletit avapritinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta
3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AYVAKYT on ja mihin sitä käytetään

Mitä AYVAKYT on

AYVAKYT on lääke, jonka vaikuttava aine on avapritinibi.

Mihin AYVAKYT-valmistetta käytetään

AYVAKYT-valmistetta käytetään sellaisten aikuisten hoitoon, joilla on gastrointestinaaliseksi stroomakasvaimeksi (GIST-kasvaimeksi) kutsuttu ruoansulatuskanavan syöpä, jota ei voida hoitaa leikkauksella (leikkaushoitoon soveltumaton) tai joka on levinnyt muualle elimistöön (etäpesäkkeinen), ja jossa on erityinen mutaatio (D842V) geenissä, joka liittyy verihitalekasvutekijäreseptori alfa (PDGFRA) -nimisen kinaasin valmistamiseen.

Miten AYVAKYT toimii

AYVAKYT estää kinaaseiksi kutsutun proteiiniiryhmän toimintaa elimistössä. GIST-kasvaimen muodostavissa soluissa on yleensä muutoksia (mutaatioita) geeneissä, jotka ovat mukana muodostamassa erityisiä kinaaseja, jotka liittyvät syöttösolujen kasvuun ja leviämiseen.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten AYVAKYT toimii tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

Älä ota AYVAKYT-valmistetta

- jos olet allerginen avapritinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat AYVAKYT-valmistetta

- **jos sinulla on ollut verisuonen aneurysma** (verisuonen seinämän pullistuma ja heikkeneminen) tai **aivoverenvuoto** viimeisen vuoden aikana
- **jos otat verta ohentavaa, verihyytymien ehkäisyyn tarkoitettua lääkettä, kuten varfariinia tai fenprokoumonia.**

Ole erityisen varovainen tämän lääkkeen kanssa:

- Sinulle saattaa ilmentua oireita, kuten **voimakasta päänsärkyä, näköhäiriöitä, voimakasta uneliaisuutta tai voimakasta heikkoutta toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)**. Jos näitä oireita ilmenee, ota välittömästi yhteys lääkäriin ja keskeytä hoito väliaikaisesti.
- Hoito tällä lääkkeellä voi johtaa **suurempaan verenvuodon riskiin**. Avapritinibi voi aiheuttaa verenvuotoa ruoansulatuselimistössä, kuten mahassa, peräsuoleissa tai suolistossa. GIST-potilailla avapritinibi voi myös aiheuttaa verenvuotoa maksassa, sekä kasvaimen verenvuotoa. Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut tai on parhaillaan verenvuoto-ongelmia. Ennen kuin aloitat avapritinibin käytön, lääkäri saattaa tehdä verikokeita. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos saat seuraavia oireita: verta ulosteissa tai mustia ulosteita, vatsakipua, veren yskimistä/öksentelua.
- Sinulle saattaa myös ilmentua **muistin menetystä, muistin muutoksia tai sekavuutta (merkkejä aivojen toimintaan kohdistuvasta vaikutuksesta)**. Avapritinibi voi joskus muuttaa ajattelua ja asioiden muistamista. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee näitä oireita tai jos joku perheenjäsen, hoitaja tai tuntemasi henkilö huomaa, että unohtelet asioita tai olet sekava.
- Kerro lääkärille heti, **jos painosi nousee hyvin nopeasti tai jos sinulla esiintyy kasvojen tai raajojen turvotusta tai hengitysvaikeuksia tai hengenahdistusta** tämän lääkkeen käytön aikana. Tämä lääke saattaa aiheuttaa voimakasta nesteen kertymistä kehoon.
- Avapritinibi saattaa aiheuttaa **sydämen rytmin poikkeavuuksia**. Lääkäri saattaa tehdä kokeita näiden ongelmien arvioimiseksi avapritinibihoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee huimausta, pyörrytystä tai epänormaaleja sydämenlyöntejä tämän lääkkeen käytön aikana.
- Sinulle saattaa ilmentua **voimakkaita maha- ja suolistovaivoja (ripulia, pahoinvointia ja oksentelua)**. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee näitä oireita.
- Saatat tulla **herkemmäksi auringonvalolle** tämän lääkkeen käytön aikana. On tärkeää, että peität auringolle altistuvat ihoalueet ja käytät aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin.

Kun käytät avapritinibia, lääkäri pyytää sinua käymään säännöllisesti verikokeissa. Sinut myös punnitaan säännöllisesti.

Katso lisätietoja kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

AYVAKYT-valmistetta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja AYVAKYT

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. AYVAKYT voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan, ja tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Seuraavat lääkkeet voivat voimistaa avapritinibin vaikutuksia ja lisätä sen haittavaikutuksia:

- bosepreviiri – käytetään C-hepatiitin hoitoon
- kobisistaatti, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri – käytetään HIV-infektioiden/AIDSin hoitoon
- klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon

- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli – käytetään vakavien sieni-infektioiden hoitoon
- konivaptaani – käytetään matalan veren natriumpitoisuuden (hyponatremian) hoitoon.

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää avapritinibin vaikutuksia:

- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin ja joidenkin muiden bakteeri-infektioiden hoitoon
- karbamatsepiini, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni, fenobarbitaali – käytetään epilepsian hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon
- bosentaani – käytetään korkean verenpaineen hoitoon
- efavirentsi ja etraviriini – käytetään HIV-infektion/AIDSin hoitoon
- modafiniili – käytetään unihäiriöiden hoitoon
- dabrafenibi – käytetään tiettyjen syöpien hoitoon
- nafsilliini – käytetään tiettyjen bakteeri-infektioiden hoitoon
- deksametasoni – käytetään vähentämään tulehdusta.

Tämä lääke voi vaikuttaa seuraavien lääkkeiden tehoon tai lisätä niiden haittavaikutuksia:

- alfentaniili – käytetään kivun hoitoon leikkauksien ja lääketieteellisten toimenpiteiden aikana
- atatsanaviiri – käytetään HIV-infektion/AIDSin hoitoon
- midatsolaami – käytetään nukuttamiseen (anestesiaan), rauhoittamiseen (sedaatioon) tai ahdistuneisuuden lievittämiseen
- simvastatiini – käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- sirolimuusi, takrolimuusi – käytetään hylkimisreaktion estämiseen elinsiirroissa.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

AYVAKYT ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua tai syö greippiä AYVAKYT-hoidon aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Vältä raskaaksi tulemistä tämän lääkkeen käytön aikana, sillä tämä lääke saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi. Lääkäri keskustele kanssasi AYVAKYT-valmisteen raskauden aikaisen käytön mahdollisista riskeistä.

Lääkäri saattaa tarkistaa, oletko raskaana, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa tehokkaista sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Ei tiedetä, erittyykö AYVAKYT rintamaitoon. Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana ja vähintään 2 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa parhaasta tavasta ruokkia vauvaa tänä aikana.

Hedelmällisyys

AYVAKYT saattaa aiheuttaa hedelmällisyysongelmia miehillä ja naisilla. Keskustele lääkärin kanssa, jos tämä huolettaa sinua.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

AYVAKYT saattaa aiheuttaa oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyysi (ks. kohta 4). Näin ollen AYVAKYT saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ole erityisen varovainen ajaessasi autoa tai koneita käyttäessäsi, jos havaitset näitä haittavaikutuksia.

AYVAKYT sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten AYVAKYT-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Mitä AYVAKYT-valmisteen vahvuutta käytetään

Suosittu AYVAKYT-valmisteen annos riippuu sairaudestasi: katso jäljempänä olevat tiedot. AYVAKYT on saatavilla eri vahvuusina tabletteina. Vahvuudet ovat 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ja 300 mg. Lääkäri määrää sinulle sopivan vahvuuden ja tablettien lukumäärän.

GIST-kasvaimen hoito

Suosittu annos on 300 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Jos sinulla on maksaongelmia, lääkäri saattaa aloittaa hoitosi tätä pienemmällä AYVAKYT-annoksella.

Jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia, lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai lopettaa hoidon tilapäisesti tai pysyvästi. Älä muuta annostasi tai lopeta AYVAKYT-valmisteen ottamista, ellei lääkäri niin määrää.

Niele AYVAKYT-tabletti (tabletit) kokonaisena/kokonaisina vesilasillisen kanssa tyhjään mahaan. Älä syö vähintään 2 tuntiin ennen AYVAKYT-valmisteen ottamista ja vähintään 1 tuntiin sen jälkeen.

Jos oksennat AYVAKYT-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos aikataulun mukaiseen aikaan.

Jos otat enemmän AYVAKYT-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, ota heti yhteys lääkäriin. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa AYVAKYT-valmistetta

Jos unohdat ottaa AYVAKYT-annoksen, ota se heti kun muistat, ellei seuraava aikataulun mukainen annos ole seuraavien 8 tunnin sisällä. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kahta annosta 8 tunnin sisällä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu mitä tahansa seuraavista (ks. myös kohta 2):

- voimakas päänsärky, näköhäiriöt, voimakas uneliaisuus tai voimakas heikkous toisella puolella kehoa (aivoverenvuodon merkkejä)
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (merkkejä aivojen toimintaan kohdistuvasta vaikutuksesta).

Muita haittavaikutuksia saattavat olla

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- ruokahalun heikkeneminen
- muistin menetys, muistin muutokset tai sekavuus (aivojen toimintaan kohdistuvat vaikutukset)
- heitehuimaus
- makuaistin muutos
- lisääntynyt kyynelvuoto
- vatsakipu
- pahoinvointi, yökkäily ja oksentelu
- ripuli
- silmien, huulten, suun ja ihon kuivuminen
- närästys
- hiusten värin muutos
- ihottuma
- turvotus (esim. jaloissa, nilkoissa, kasvoissa, silmissä, nivelissä)
- väsymys
- verikokeissa näkyvä vähäinen punasolujen määrä (anemia) ja valkosolujen vähentyminen
- verikokeissa näkyvä maksan kuormituksen lisääntyminen ja bilirubiinin (maksan tuottama aine) korkea pitoisuus.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- silmän punoitus tai kipu, näön sumentuminen
- elimistön kuivuminen
- vähäinen albumiinin pitoisuus veressä
- masennus
- ahdistuneisuus
- nukahtamisvaikeudet (unettomuus)
- aivoverenvuoto
- tuntoaistin heikentyminen, tunnottomuus, pistely tai lisääntynyt kipuherkkyys käsivarsissa ja jaloissa
- voimattomuuden tai epätavallisen uneliaisuuden tunne
- puhehäiriö tai käheä ääni
- liikehäiriö
- päänsärky
- vapina
- silmän verenvuoto
- lisääntynyt valoherkkyys
- verenpaineen kohoaminen
- hengenahdistus
- nenän tukkoisuus
- yskä, mukaan lukien limaa tuottava yskä
- maha-suolikanavan verenvuoto
- nesteen kertyminen vatsaonteloon
- ummetus, ilmavaivat
- nielemisvaikeudet
- suun, huulten tai kielen kipu, sammas
- syljenerityksen lisääntyminen
- ihon punoitus tai kutina
- ihon värjäytyminen
- hiusten lähtö
- kipu
- lihaskouristukset
- verta virtsassa
- kuume tai yleinen huonovointisuus
- sydämen sähköisen toiminnan muutokset
- painon nousu tai lasku

- verikokeissa näkyvä vähäinen verihiutaleiden määrä, johon liittyy usein lisääntynyt mustelma- tai verenvuototaipumus
- verikokeissa näkyvät veren mineraalipitoisuuksien muutokset
- verikokeissa näkyvä munuaisten toiminnan heikentyminen
- verikokeissa näkyvä lihasten hajoamisen lisääntyminen.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- verenvuoto kasvaimessa
- nesteen kertyminen sydämen ympärille
- verenvuoto maksassa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AYVAKYT-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pullo on vahingoittunut tai siinä on merkkejä aiemmasta avaamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AYVAKYT sisältää

- Vaikuttava aine on avapritinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg avapritinibia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2, "AYVAKYT sisältää natriumia").
 - Tabletin päällyste: talkki, makrogoli 3350, poly(vinyylialkoholi) ja titaanidioksidi (E171).
 - Painomuste: sellakkalasite 45 % (20-prosenttisesti esteröity) etanolissa, briljanttisininen (E133), titaanidioksidi (E171), musta rautaoksidi (E172) ja propyleeniglykoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

AYVAKYT 300 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, valkoisia tabletteja, joiden pituus on 18 mm ja leveys 9 mm ja joiden toisella puolella on sinisellä musteella merkintä "BLU" ja toisella puolella merkintä "300".

AYVAKYT toimitetaan pullossa, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pahvikotelo sisältää yhden pullon.

Pidä kuivausainesäiliö pullossa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
Sähköposti: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Ελλάδα, Κύπρος

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.