

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

AYVAKYT 25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg avapritiniba.

AYVAKYT 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg avapritiniba.

AYVAKYT 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg avapritiniba.

AYVAKYT 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg avapritiniba.

AYVAKYT 300 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg avapritiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

AYVAKYT 25 mg filmom obložene tablete

Okrugla, bijela filmom obložena tableta promjera 5 mm, s utisnutim tekstom „BLU” na jednoj strani i „25” na drugoj strani.

AYVAKYT 50 mg filmom obložene tablete

Okrugla, bijela filmom obložena tableta promjera 6 mm, s utisnutim tekstom „BLU” na jednoj strani i „50” na drugoj strani.

AYVAKYT 100 mg filmom obložene tablete

Okrugla, bijela filmom obložena tableta promjera 9 mm, s oznakom „BLU” na jednoj strani i „100” na drugoj strani, otisnuto plavom tintom.

AYVAKYT 200 mg filmom obložene tablete

Ovalna, bijela filmom obložena tableta duljine 16 mm i širine 8 mm, s oznakom „BLU” na jednoj strani i „200” na drugoj strani, otisnuto plavom tintom.

AYVAKYT 300 mg filmom obložene tablete

Ovalna, bijela filmom obložena tableta duljine 18 mm i širine 9 mm, s oznakom „BLU” na jednoj strani i „300” na drugoj strani, otisnuto plavom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Neoperabilni ili metastatski gastrointestinalni stromalni tumor (GIST)

AYVAKYT je indiciran kao monoterapija u liječenju odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) s mutacijom D842V alfa receptora za faktor rasta podrijetlom iz trombocita (PDGFRA).

Uznapredovala sistemska mastocitoza (AdvSM)

AYVAKYT je indiciran kao monoterapija u liječenju odraslih bolesnika s agresivnom sistemskom mastocitozom (ASM), sistemskom mastocitozom s pridruženom hematološkom neoplazmom (SM-AHN) ili leukemijom mastocita (MCL), nakon najmanje jedne sistemske terapije.

Indolentna sistemska mastocitoza (ISM)

AYVAKYT je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s indolentnom sistemskom mastocitozom (ISM) u kojih umjereni do teški simptomi nisu odgovarajuće kontrolirani simptomatskim liječenjem (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti zdravstveni radnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je indicirana primjena avapritiniba (vidjeti dio 4.1).

Doziranje

Neoperabilni ili metastatski GIST

Za GIST, preporučena početna doza avapritiniba je 300 mg peroralno jedanput na dan, na prazan želudac (vidjeti „Način primjene“). Liječenje treba nastaviti do napredovanja bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Odabir bolesnika za liječenje neoperabilnog ili metastatskog GIST-a s mutacijom D842V PDGFRA treba se temeljiti na validiranoj metodi pretrage.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu avapritiniba sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A. Ako se istodobna primjena s umjerenim inhibitorom CYP3A ne može izbjeći, početnu dozu avapritiniba mora se smanjiti s 300 mg na 100 mg peroralno jedanput na dan (vidjeti dio 4.5).

Uznapredovala sistemska mastocitoza

Za AdvSM, preporučena početna doza avapritiniba je 200 mg peroralno jedanput na dan, na prazan želudac (vidjeti „Način primjene“). Ova doza od 200 mg jedanput na dan ujedno je i maksimalna preporučena doza koju bolesnici s AdvSM-om ne smiju prekoračiti. Liječenje se treba nastaviti do napredovanja bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Liječenje avapritinibom ne preporučuje se u bolesnika s brojem trombocita $< 50 \times 10^9/l$ (vidjeti tablicu 2 i dio 4.4).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu avapritiniba sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A. Ako se istodobna primjena s umjerenim inhibitorom CYP3A ne može izbjeći, početnu dozu avapritiniba mora se smanjiti s 200 mg na 50 mg peroralno jedanput na dan (vidjeti dio 4.5).

Indolentna sistemska mastocitoza

Za ISM, preporučena doza avapritiniba iznosi 25 mg peroralno jedanput na dan, na prazan želudac (vidjeti „Način primjene“). Ova doza od 25 mg jedanput na dan ujedno je i maksimalna preporučena doza koju bolesnici s ISM-om ne smiju prekoračiti. Liječenje ISM-a treba nastaviti do napredovanja bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu avapritiniba sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Prilagodbe doze zbog nuspojava

Za liječenje nuspojava može se uzeti u obzir privremeni prekid liječenja uz smanjenje ili bez smanjenja doze na temelju njihove težine i kliničke slike, bez obzira na indikaciju.

Dozu treba prilagoditi u skladu s preporukama na temelju sigurnosti i podnošljivosti.

Smanjenja i prilagodbe doze koje se zbog nuspojava preporučuju u bolesnika s GIST-om, AdvSM-om ili ISM-om navedene su u tablicama 1 i 2.

Tablica 1. Preporučena smanjenja doze lijeka AYVAKYT zbog nuspojava

Smanjenje doze	GIST (početna doza 300 mg)	AdvSM (početna doza 200 mg)	ISM (početna doza 25 mg)*
Prvo	200 mg jedanput na dan	100 mg jedanput na dan	25 mg jedanput svaki drugi dan
Drugo	100 mg jedanput na dan	50 mg jedanput na dan	-
Treće	-	25 mg jedanput na dan	-

* U bolesnika s ISM-om u kojih je dozu potrebno smanjiti ispod 25 mg jedanput svaki drugi dan, liječenje je potrebno obustaviti.

Tablica 2. Preporučene prilagodbe doze lijeka AYVAKYT zbog nuspojava

Nuspojava	Težina*	Prilagodba doze
Bolesnici s GIST-om, AdvSM-om ili ISM-om		
Intrakranijalno krvarenje (vidjeti dio 4.4)	Svi stupnjevi	Trajno prekinuti primjenu lijeka AYVAKYT.
Kognitivni učinci** (vidjeti dio 4.4)	1. stupanj	Nastaviti s istom dozom, smanjiti dozu ili privremeno prekinuti do poboljšanja na početno stanje ili povlačenja nuspojave. Nastaviti s istom dozom ili smanjenom dozom.
	2. stupanj ili 3. stupanj	Prekinuti terapiju do poboljšanja na početno stanje, 1. stupanj ili do povlačenja nuspojave. Nastaviti s istom dozom ili smanjenom dozom.
	4. stupanj	Trajno obustaviti primjenu lijeka AYVAKYT.

Druge nuspojave (vidjeti također dio 4.4 i dio 4.8)	3. stupanj ili 4. stupanj	Prekinuti terapiju do poboljšanja na 2. stupanj ili manji. Nastaviti s istom dozom ili smanjenom dozom ako se smatra potrebnim.
Bolesnici s AdvSM-om		
Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)	Manje od $50 \times 10^9/l$	Prekinuti doziranje dok broj trombocita nije $\geq 50 \times 10^9/l$, zatim nastaviti sa smanjenom dozom (vidjeti tablicu 1). Ako se broj trombocita ne podigne iznad $50 \times 10^9/l$, treba razmotriti potporu trombocitima.

* Težina nuspojava procjenjuje se prema verziji 4.03 i 5.0 zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI)

** Nuspojave s utjecajem na aktivnosti svakodnevnog života (engl. *Activities of Daily Living*, ADLs) za nuspojave 2. stupnja ili višeg

Propuštene doze

Ako propusti dozu avapritiniba, bolesnik treba nadoknaditi propuštenu dozu, osim ako sljedeća doza prema rasporedu nije unutar 8 sati (vidjeti „Način primjene“). Ako doza nije uzeta najmanje 8 sati prije sljedeće doze, tu dozu treba izostaviti i bolesnik treba nastaviti liječenje sljedećom dozom prema rasporedu.

Ako nakon uzimanja doze avapritiniba nastupi povraćanje, bolesnik ne treba uzeti dodatnu dozu, već nastaviti sa sljedećom dozom prema rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 i više godina (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike s ISM-om u dobi od 75 i više godina klinički podaci su ograničeni (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin unutar gornje granice normale [GGN] i aspartat aminotransferaza (AST) > GGN ili ukupni bilirubin veći od 1 do 1,5 puta GGN i bilo koja vrijednost AST) i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin > 1,5 do 3,0 puta GGN i bilo koja vrijednost AST). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) preporučuje se modificirana početna doza avapritiniba. U bolesnika s GIST-om početnu dozu avapritiniba treba smanjiti s 300 mg na 200 mg peroralno jedanput na dan, u bolesnika s AdvSM-om s 200 mg na 100 mg peroralno jedanput na dan, a u bolesnika s ISM-om s 25 mg peroralno jedanput na dan na 25 mg peroralno jedanput svaki drugi dan (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CLcr] 30 – 89 ml/min procijenjen primjenom Cockcroft-Gaultove jednadžbe). Avapritinib nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr 15 – 29 ml/min) ili završnim stadijem bubrežne bolesti (CLcr < 15 ml/min), stoga se ne može preporučiti njegova primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka AYVAKYT u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

AYVAKYT je namijenjen za peroralnu primjenu.

Tablete se moraju uzeti na prazan želudac najmanje 1 sat prije ili najmanje 2 sata nakon obroka (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici moraju tablete progutati cijele, s čašom vode.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenja

Avapritinib je povezan s povećanom učestalošću hemoragijskih nuspojava, uključujući ozbiljne i teške nuspojave, poput krvarenja u probavnom sustavu i intrakranijalnog krvarenja u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om i AdvSM-om. Gastrointestinalne hemoragijske nuspojave bile su najčešće prijavljivane hemoragijske nuspojave tijekom liječenja avapritinibom bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om, a u tih je bolesnika došlo i do krvarenja jetre i tumorskog krvarenja (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s GIST-om ili AdvSM-om, rutinski nadzor hemoragijskih nuspojava mora uključivati fizikalni pregled. U bolesnika s GIST-om ili AdvSM-om potrebno je pratiti kompletnu krvnu sliku, uključujući trombocite, i parametre koagulacije, a posebno u bolesnika sa stanjima koja predisponiraju za krvarenje i u onih liječenih antikoagulantima (npr. varfarin i fenprocumon) ili istodobno liječenih drugim lijekovima koji povećavaju rizik od krvarenja.

Intrakranijalna krvarenja

Nuspojava intrakranijalno krvarenje pojavila se u bolesnika s GIST-om i AdvSM-om koji su primali avapritinib.

Prije početka liječenja bilo kojom dozom avapritiniba, rizik od intrakranijalnog krvarenja treba pažljivo razmotriti u bolesnika s potencijalno povećanim rizikom, uključujući one s anamnezom vaskularne aneurizme, intrakranijalnog krvarenja, cerebrovaskularnog infarkta u prethodnoj godini, one koji istodobno uzimaju antikoagulanse ili one s trombocitopenijom.

Bolesnici u kojih se pojave klinički značajni neurološki znakovi i simptomi (npr. teška glavobolja, problemi s vidom, somnolencija i/ili fokalni ispadi) tijekom liječenja avapritinibom moraju prekinuti doziranje avapritinibom i odmah obavijestiti svog liječnika. Snimanje mozga magnetskom rezonancijom (MR) ili kompjutoriziranom tomografijom (CT) može se provesti prema odluci liječnika na temelju težine i kliničke slike.

U bolesnika s opaženim intrakranijalnim krvarenjem tijekom liječenja avapritinibom u bilo kojoj indikaciji, bez obzira na stupanj težine, primjena avapritiniba mora se trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Neoperabilni ili metastatski GIST

Ozbiljne nuspojave intrakranijalnog krvarenja prijavljene su u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om koji su primali avapritinib (vidjeti dio 4.8). Točan mehanizam nije poznat.

Nema iskustva iz kliničkih ispitivanja uz primjenu avapritiniba u bolesnika s metastazama u mozgu.

Uznepredovala sistemska mastocitoza (AdvSM)

Ozbiljne nuspojave intrakranijalnog krvarenja prijavljene su u bolesnika s AdvSM-om koji su primali avapritinib (vidjeti dio 4.8). Točan mehanizam nije poznat. Učestalost intrakranijalnog krvarenja bila je veća u bolesnika s brojem trombocita $< 50 \times 10^9/l$ i u bolesnika s početnom dozom ≥ 300 mg.

Uzimajući u obzir gore navedeno, prije početka liječenja mora se provjeriti broj trombocita. Avapritinib se ne preporučuje u bolesnika s brojem trombocita $< 50 \times 10^9/l$. Nakon početka liječenja, broj trombocita mora se kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prvih 8 tjedana, bez obzira na početni broj trombocita. Nakon 8 tjedana liječenja, kontrolirajte broj trombocita svaka 2 tjedna (ili češće kako je klinički indicirano) ako su vrijednosti manje od $75 \times 10^9/l$, svaka 4 tjedna ako su vrijednosti između 75 i $100 \times 10^9/l$ i prema kliničkim indikacijama ako su vrijednosti veće od $100 \times 10^9/l$.

Zbrinite broj trombocita $< 50 \times 10^9/l$ privremenim prekidom uzimanja avapritiniba. Može biti potrebna potpora trombocitima, a mora se slijediti preporučena modifikacija doze navedena u tablici 2 (vidjeti dio 4.2). U kliničkim ispitivanjima trombocitopenija je općenito bila reverzibilna smanjenjem doze ili privremenim prekidom uzimanja avapritiniba. Maksimalna doza za bolesnike s AdvSM-om ne smije prelaziti 200 mg jedanput na dan.

Kognitivni učinci

Kognitivni učinci, poput oštećenja pamćenja, kognitivnog poremećaja, konfuznog stanja i encefalopatije mogu se pojaviti u bolesnika koji primaju avapritinib (vidjeti dio 4.8). Mehanizam kognitivnih učinaka nije poznat.

Preporučuje se kliničko praćenje bolesnika s GIST-om ili AdvSM-om zbog mogućih znakova i simptoma kognitivnih događaja kao što su nova ili povećana zaboravnost, konfuzija i/ili poteškoće s kognitivnim funkcioniranjem. Bolesnici s GIST-om ili AdvSM-om moraju odmah obavijestiti liječnika ako primijete nove ili pogoršanje postojećih kognitivnih simptoma.

U bolesnika s GIST-om ili AdvSM-om u kojih su opaženi kognitivni učinci povezani s liječenjem avapritinibom mora se slijediti preporučena prilagodba doze navedena u tablici 2 (vidjeti dio 4.2). U kliničkim ispitivanjima provedenim u bolesnika s GIST-om i AdvSM-om, smanjenja doze ili privremeni prekidi primjene lijeka poboljšali su kognitivne učinke 2. stupnja ili višeg u usporedbi s nepoduzimanjem mjera.

U bolesnika s ISM-om, kognitivni učinci mogu biti jedan od simptoma bolesti. Bolesnici s ISM-om moraju se obratiti liječniku ako primijete pojavu novih ili pogoršanje postojećih kognitivnih simptoma.

Zadržavanje tekućine

Pojave zadržavanja tekućine, uključujući teške slučajeve lokaliziranog edema (facijalni, periorbitalni, periferni edem i/ili pleuralni izljev) ili generalizirani edemi, prijavljeni su bar s kategorijom učestalosti „često“ u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om koji uzimaju avapritinib. Drugi lokalizirani edemi (laringealni edem i/ili perikardijalni izljev) prijavljeni su s učestalošću „manje često“ (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s AdvSM-om opaženi su lokalizirani (facijalni, periorbitalni, periferni, plućni edem, perikardijalni i/ili pleuralni izljev) ili generalizirani edem i ascites s kategorijom učestalosti „najmanje često“ (vidjeti dio 4.8). Ostali lokalizirani edemi (edem larinksa) prijavljeni su rijetko.

Stoga se u bolesnika s GIST-om ili AdvSM-om preporučuje procijeniti te nuspojave, uključujući redovitu procjenu tjelesne težine i respiratornih simptoma. Mora se pažljivo ispitati neočekivano brzo povećanje tjelesne težine ili respiratorne simptome koji ukazuju na zadržavanje tekućine te poduzeti

odgovarajuće mjere potporne skrbi i terapijske mjere, kao što je primjena diuretika. Za bolesnike s GIST-om ili AdvSM-om koji imaju ascites, preporučuje se procijeniti etiologiju ascitesa.

U bolesnika s ISM-om zabilježeni su lokalizirani (periferni, facijalni) edemi, a njihova učestalost nije bila manja od „često“ (vidjeti dio 4.8).

Produljenje QT intervala

Produljenje QT intervala zamijećeno je u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om i AdvSM-om liječenih avapritinibom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Produljenje QT intervala može izazvati povećan rizik od ventrikularnih aritmija, uključujući *torsade de pointes*.

Avapritinib treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s GIST-om ili AdvSM-om i poznatim produljenjem QT intervala ili u onih s rizikom od produljenja QT intervala (npr. zbog istodobno primjenjivanih lijekova, prethodne srčane bolesti i/ili poremećaja elektrolita). Istodobnu primjenu jakih ili umjerenih inhibitora CYP3A4 treba izbjegavati zbog povećanog rizika od nuspojava, uključujući produljenje QT intervala i povezane aritmije (vidjeti dio 4.5). Ako se istodobna primjena umjerenih inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, vidjeti dio 4.2 za upute o prilagodbi doze.

U bolesnika s GIST-om ili AdvSM-om potrebno je uzeti u obzir procjene QT intervala putem elektrokardiograma (EKG-a) ako se avapritinib uzima istodobno s lijekovima koji mogu produljiti QT interval.

U bolesnika s ISM-om, potrebno je uzeti u obzir procjene QT intervala na elektrokardiogramu (EKG-u), a osobito u bolesnika s istodobno postojećim čimbenicima koji bi mogli produljiti QT interval (npr. dob, postojeći poremećaji srčanog ritma itd.).

Poremećaji gastrointestinalnog sustava

Proljev, mučnina i povraćanje bile su najčešće prijavljene gastrointestinalne nuspojave u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om i AdvSM-om (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s GIST-om ili AdvSM-om koji imaju proljev, mučninu i povraćanje treba pregledati kako bi se isključile etiologije povezane s bolešću. Potporno liječenje onih gastrointestinalnih nuspojava koje zahtijevaju liječenje može uključivati antiemetike, antidijaroičke ili antacide.

Status hidracije bolesnika s GIST-om ili AdvSM-om koji imaju gastrointestinalne nuspojave mora se pomno pratiti i liječiti prema standardnoj kliničkoj praksi.

Laboratorijske pretrage

Liječenje avapritinibom u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om i AdvSM-om povezano je s anemijom, neutropenijom i/ili trombocitopenijom. Tijekom liječenja avapritinibom, u bolesnika s GIST-om ili AdvSM-om moraju se redovito obavljati pretrage kompletne krvne slike. Vidjeti također odlomak „Intrakranijalna krvarenja“ u ovom dijelu i u dijelu 4.8.

Liječenje avapritinibom povezano je u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om i AdvSM-om s povišenjem bilirubina i jetrenih transaminaza (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s GIST-om ili AdvSM-om koji primaju avapritinib treba redovito pratiti funkciju jetre (transaminaze i bilirubin).

Inhibitori i induktori CYP3A4

Treba izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A jer ona može povećati koncentraciju avapritiniba u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A jer ona može povećati koncentraciju avapritiniba u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Reakcija fotoosjetljivosti

Izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti mora se izbjegavati ili smanjiti na najmanju moguću mjeru zbog rizika od fototoksičnosti povezane s avapritinibom. Bolesnike se mora uputiti da koriste mjere kao što su zaštitna odjeća i sredstvo za zaštitu od sunca s visokim faktorom zaštite (SPF).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelatne tvari koje mogu utjecati na avapritinib

Snažni i umjereni inhibitori CYP3A

Istodobna primjena lijeka avapritiniba sa snažnim inhibitorom CYP3A povećala je koncentracije avapritiniba u plazmi i može rezultirati povećanim nuspojavama. Istodobna primjena itraconazola (200 mg dvaput na dan 1. dana, a zatim 200 mg jedanput na dan tijekom 13 dana) s jednokratnom dozom od 200 mg avapritiniba 4. dana u zdravih ispitanika, povećala je C_{max} avapritiniba 1,4 puta i AUC_{0-inf} 4,2 puta u odnosu na dozu od 200 mg avapritiniba primijenjenog samostalno.

Mora se izbjegavati istodobna primjena avapritiniba sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A (kao što su antimikotici uključujući ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol; određeni makrolidi kao što su eritromicin, klaritromicin i telitromicin; djelatne tvari za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije/sindroma stečene imunodeficijencije (HIV/SIDA) kao što su kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir i sakvinavir; kao i konivaptan za hiponatremiju i boceprevir za liječenje hepatitisa), uključujući grejp ili sok od grejpa. Ako se istodobna primjena s umjerenim inhibitorom CYP3A ne može izbjeći, početnu dozu lijeka avapritinib treba smanjiti s 300 mg na 100 mg peroralno jedanput na dan za bolesnike s GIST-om i s 200 mg na 50 mg peroralno jedanput na dan za bolesnike s AdvSM-om. U bolesnika s ISM-om mora se izbjegavati istodobna primjena avapritiniba i snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Snažni i umjereni induktori CYP3A

Istodobna primjena avapritiniba sa snažnim induktorom CYP3A smanjila je koncentracije avapritiniba u plazmi i može rezultirati smanjenom djelotvornošću avapritiniba. Istodobna primjena rifampicina (600 mg jedanput na dan tijekom 18 dana) s jednokratnom dozom od 400 mg avapritiniba 9. dana u zdravih ispitanika, smanjila je C_{max} avapritiniba za 74 % i AUC_{0-inf} za 92 % u odnosu na dozu avapritiniba od 400 mg primijenjenu samostalno.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu avapritiniba sa snažnim i umjerenim induktorima CYP3A (npr. deksametazonom, fenitoinom, karbamazepinom, rifampicinom, fenobarbitalom, fosfenitoinom, primidonom, bosentanom, efavirenzom, etravirinom, modafinilom, dabrafenibom, nafcilinom ili s *Hypericum perforatum*, također poznatim kao gospina trava).

Učinak avapritiniba na druge djelatne tvari

Istodobna primjena avapritiniba u dozi od 300 mg jedanput na dan s peroralno primijenjenim midazolamom povećala je AUC i C_{max} midazolama za 51 % odnosno 20 %. Ti rezultati pokazuju da je avapritinib u dozi od 300 mg jedanput na dan slabi inhibitor CYP3A. Prema fiziološki utemeljenim farmakokinetičkim simulacijama avapritinib nije inhibitor CYP3A u dozama od 200 mg jedanput na dan i nižima. Stoga je obavezan oprez kod istodobne primjene avapritiniba u dozi od 300 mg jedanput na dan sa supstratima CYP3A uskog terapijskog indeksa, jer se njihove koncentracije u plazmi mogu povećati.

Avapritinib je inhibitor P-gp-a, BCRP-a, MATE1, MATE2-K i BSEP-a *in vitro*. Stoga bi avapritinib mogao promijeniti koncentracije istodobno primijenjenih supstrata tih prijenosnika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi mora se obavijestiti da avapritinib može uzrokovati oštećenje fetusa (vidjeti dio 5.3).

Prije početka liječenja lijekom AYVAKYT mora se provjeriti status trudnoće u žena reproduktivne dobi.

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 6 tjedana nakon posljednje doze lijeka AYVAKYT. Muškarci s partnericama reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 2 tjedna nakon posljednje doze lijeka AYVAKYT.

Bolesnicama se mora savjetovati da se odmah obrate svom liječniku ako zatrudne ili ako posumnjaju na trudnoću tijekom uzimanja lijeka AYVAKYT.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni avapritiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek AYVAKYT tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Ako se AYVAKYT primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja lijeka AYVAKYT, bolesnicu se mora upozoriti na mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se avapritinib/metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja lijekom AYVAKYT i 2 tjedna nakon posljednje doze.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku lijeka AYVAKYT na plodnost kod ljudi. Međutim, na temelju nekliničkih nalaza dobivenih u životinja, liječenje avapritinibom može utjecati na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

AYVAKYT može uzrokovati nuspojave kao što su kognitivni učinci, koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnike treba upozoriti na mogućnost nuspojava koje utječu na sposobnost koncentracije i reagiranja. Bolesnici koji osjete ove nuspojave moraju biti posebno oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Baza podataka o sigurnosti uključuje ukupno 585 bolesnika s GIST-om (sve doze), od kojih je 550 bolesnika primalo avapritinib u početnoj dozi od 300 mg ili 400 mg; 193 bolesnika uključena u ispitivanja AdvSM-a (sve doze), od kojih je 126 bolesnika primalo avapritinib u početnoj dozi od 200 mg, i 246 bolesnika s ISM-om (doze 25 mg – 100 mg) od kojih je 141 bolesnik u glavnom dijelu ispitivanja PIONEER, dijelu 2, primao avapritinib u preporučenoj dozi od 25 mg (vidjeti dio 5.1).

Neoperabilni ili metastatski GIST

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja tijekom liječenja avapritinibom pri početnoj dozi od 300 mg ili 400 mg bile su mučnina (45 %), umor (40 %), anemija (39 %), periorbitalni edem (33 %), edem lica (27 %), hiperbilirubinemija (28 %), proljev (26 %), povraćanje (24 %), periferni edem (23 %), pojačano suženje (22 %), smanjen apetit (21 %) i oštećenje pamćenja (20 %).

Ozbiljne nuspojave pojavile su se u 23 % bolesnika koji su primali avapritinib. Najčešće ozbiljne nuspojave tijekom liječenja avapritinibom bile su anemija (6 %) i pleuralni izljev (1 %).

Najčešće nuspojave koje su dovele do trajnog prekida liječenja bile su umor, encefalopatija i intrakranijalno krvarenje (svaka < 1 %). Nuspojave koje dovode do smanjenja doze uključivale su anemiju, umor, smanjenje broja neutrofila, povišen bilirubin u krvi, oštećenje pamćenja, kognitivni poremećaj, periorbitalni edem, mučninu i edem lica.

Uznapredovala sistemska mastocitoza (AdvSM)

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja tijekom liječenja avapritinibom pri početnoj dozi od 200 mg bile su periorbitalni edem (38 %), trombocitopenija (37 %), periferni edem (33 %) i anemija (22 %).

Ozbiljne nuspojave pojavile su se u 12 % bolesnika koji su primali avapritinib. Najčešće ozbiljne nuspojave tijekom liječenja avapritinibom bile su subduralni hematoma (2 %), anemija (2 %) i krvarenje (2 %).

U bolesnika s AdvSM-om liječenih dozom od 200 mg, 7,1 % je imalo nuspojave koje su dovele do trajnog prekida liječenja. U dva bolesnika (1,6 %) pojavio se subduralni hematoma. Kognitivni poremećaj, depresivno raspoloženje, proljev, poremećaj pažnje, smanjen hemoglobin, promjene boje kose, smanjen libido, mučnina, neutropenija, prerana menopauza i trombocitopenija javili su se u jedne bolesnice (po 0,8 %). Nuspojave koje su dovele do smanjenja doze uključivale su trombocitopeniju, neutropeniju, periorbitalni edem, kognitivni poremećaj, periferni edem, smanjen broj trombocita, smanjen broj neutrofila, anemiju, asteniju, umor, artralgijsku, povećanje alkalne fosfataze u krvi i povećanje razine bilirubina i smanjenje broja bijelih krvnih stanica u krvi.

Indolentna sistemska mastocitoza

U dijelu 2 ispitivanja PIONEER, tijekom liječenja avapritinibom u preporučenoj dozi od 25 mg najčešća je nuspojava bio periferni edem (12 %). Ukupno gledano, zabilježene nuspojave edema većinom su bile 1. stupnja (94 % perifernih edema, 90 % edema lica); nijedna od tih nuspojava nije bila ≥ 3. stupnja i nije dovela do prestanka liječenja.

U 141 bolesnika koji je u dijelu 2 ispitivanja PIONEER primao avapritinib u preporučenoj dozi od 25 mg nije bilo ozbiljnih nuspojava ili nuspojava sa smrtnim ishodom. Do prestanka liječenja zbog nuspojava došlo je u < 1 % bolesnika koji su primali avapritinib.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u ≥ 1 % bolesnika s GIST-om navedene su u nastavku (tablica 3), s izuzetkom nuspojava navedenih u dijelu 4.4 koje su uključene bez obzira na učestalost, prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Za bolesnike s AdvSM-om, nuspojave koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima u ≥ 3 % bolesnika navedene su u nastavku (tablica 4).

Nuspojave u bolesnika s ISM-om, zabilježene u dijelu 2 ispitivanja PIONEER u $\geq 5\%$ bolesnika, navedene su u tablici 5.

Učestalost je definirana prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Neoperabilni ili metastatski GIST

Tablica 3. Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om liječenih avapritinibom

Klasifikacija organskih sustava / kategorija učestalosti	Nuspojave	Svi stupnjevi %	3. stupanj ili viši %
Infekcije i infestacije			
Često	konjunktivitis	2,0	-
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
Manje često	krvarenje tumora	0,2	0,2
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Vrlo često	anemija	39,6	20,4
	smanjen broj leukocita	14,0	3,1
	smanjen broj neutrofila	15,8	8,9
Često	trombocitopenija	8,4	0,9
	smanjen broj limfocita	4,7	2,2
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Vrlo često	smanjen apetit	21,1	0,5
Često	hipofosfatemija	8,9	2,5
	hipokalemija	6,0	0,9
	hipomagnezijemija	3,8	0,4
	hiponatremija	1,3	0,7
	dehidracija	1,8	0,5
	hipoalbuminemija	2,4	-
	hipokalcemija	2,2	0,4
Psihijatrijski poremećaji			
Često	konfuzno stanje	4,7	0,5
	depresija	4,2	0,4
	anksioznost	1,8	-
	nesanica	3,8	-
Poremećaji živčanog sustava			
Vrlo često	oštećenje pamćenja	22,7	0,9
	kognitivni poremećaj	11,8	0,9
	omaglica	10,5	0,2
	poremećaj okusa	12,7	-
Često	intrakranijalno krvarenje ¹	1,6	1,1
	mentalno oštećenje ²	5,6	0,7
	periferna neuropatija	8,5	0,4
	somnolencija	1,8	-
	afazija	1,8	-
	hipokinezija	1,3	0,2
	glavobolja	8,0	0,2
	poremećaj ravnoteže	1,6	-
	poremećaj govora	4,5	-
	tremor	2,2	0,2

Klasifikacija organskih sustava / kategorija učestalosti	Nuspojave	Svi stupnjevi %	3. stupanj ili viši %
Manje često	encefalopatija	0,9	0,5
Poremećaji oka			
Vrlo često	pojačano suzenje	22,2	-
Često	krvarenje u oku ³	1,1	-
	zamagljeni vid	2,9	-
	konjunktivalno krvarenje	2,4	-
	fotofobija	1,6	-
Poremećaji uha i labirinta			
Često	vrtočlatica	2,4	-
Srčani poremećaji			
Manje često	perikardijalni izljev	0,9	0,2
Krvožilni poremećaji			
Često	hipertenzija	3,3	1,1
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Često	pleuralni izljev	6,0	0,9
	dispneja	6,0	0,7
	kongestija nosa	1,5	-
	kašalj	2,2	-
Poremećaji probavnog sustava			
Vrlo često	bol u abdomenu	10,9	1,1
	povraćanje	24,2	0,7
	proljevi	26,4	2,7
	mučnina	45,1	1,5
	suhoća	10,9	0,2
	gastroezofagealna refluksna bolest	12,9	0,5
Često	gastrointestinalno krvarenje ⁴	2,2	1,6
	ascites	7,5	1,3
	konstipacija	5,8	-
	disfagija	2,4	0,4
	stomatitis	2,4	-
	flatulencija	1,6	-
	hipersekrecija sline	1,5	-
Poremećaji jetre i žuči			
Vrlo često	hiperbilirubinemija	27,5	5,8
Manje često	krvarenje u jetri	0,2	0,2
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Vrlo često	promjene boje kose	15,3	0,2
	osip	12,7	1,6
Često	sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije	1,3	-
	reakcije fotoosjetljivosti	1,1	-
	hipopigmentacija kože	1,1	-
	pruritus	2,9	-
	alopecija	9,6	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Često	mialgija	2,0	-
	artralgija	1,8	-
	bol u leđima	1,1	-
	spazam mišića	1,6	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Često	akutno oštećenje funkcije bubrega	2,0	0,9
	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	4,4	-

Klasifikacija organskih sustava / kategorija učestalosti	Nuspojave	Svi stupnjevi %	3. stupanj ili viši %
	hematurija	1,1	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Vrlo često	edem ⁵	70,2	4,7
	umor	39,6	5,3
Često	astenija	7,8	1,6
	pireksija	1,8	0,2
	malaksalost	2,5	0,2
	osjećaj hladnoće	3,8	-
Pretrage			
Vrlo često	povišene vrijednosti transaminaza	12,4	0,9
Često	produljen QT interval na elektrokardiogramu	2,0	0,2
	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi	3,3	0,4
	smanjena tjelesna težina	7,5	0,2
	povećana tjelesna težina	4,7	-
	smanjenje laktat dehidrogenaze u krvi	1,3	-

¹ Intrakranijalno krvarenje (uključujući cerebralno krvarenje, intrakranijalno krvarenje, subduralni hematom, cerebralni hematom)

² Mentalno oštećenje (uključujući poremećaj pažnje, mentalno oštećenje, promjene mentalnog statusa, demenciju)

³ Krvarenje oka (uključujući krvarenje očne spojnice, krvarenje bjeloočnice, krvarenje oka, krvarenje mrežnice, krvarenje u staklastom tijelu)

⁴ Gastrointestinalno krvarenje, uključujući krvarenje želuca, gastrointestinalno krvarenje, krvarenje gornjeg GI trakta, rektalno krvarenje, melenu)

⁵ Edem (uključujući periorbitalni edem, periferni edem, edem lica, edem vjeđa, zadržavanje tekućine, generalizirani edem, orbitalni edem, edem oka, edem, periferno oticanje, oticanje lica, oticanje oka, konjunktivalni edem, laringealni edem, lokalizirani edem, oticanje usnica)

:- nema prijavljenih nuspojava 3. stupnja ili višeg

Uznapredovala sistemska mastocitoza (AdvSM)

Tablica 4. Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s uznapredovalom sistemskom mastocitozom liječenih avapritinibom u početnoj dozi od 200 mg

Klasifikacija organskih sustava / kategorija učestalosti	Nuspojave	Svi stupnjevi %	3. stupanj ili viši %
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Vrlo često	trombocitopenija*	46,8	23,0
	anemija*	23,0	11,9
	neutropenija*	21,4	19,0
Često	leukopenija*	8,7	2,4
Psihijatrijski poremećaji			
Često	konfuzno stanje	1,6	-
Poremećaji živčanog sustava			
Vrlo često	poremećaj okusa*	15,9	0,8
	kognitivni poremećaj	11,9	1,6
Često	glavobolja	7,9	-
	oštećenje pamćenja*	5,6	-
	omaglica	5,6	-
	periferna neuropatija ¹	4,8	-

Klasifikacija organskih sustava / kategorija učestalosti	Nuspojave	Svi stupnjevi %	3. stupanj ili viši %
	intrakranijalno krvarenje ²	2,4	0,8
Poremećaji oka			
Često	pojačano suzenje	6,3	-
Srčani poremećaji			
Manje često	perikardijalni izljev	0,8	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Često	epistaksa	5,6	-
	pleuralni izljev	2,4	-
Poremećaji probavnog sustava			
Vrlo često	proljevi	14,3	1,6
	mučnina	12,7	-
Često	povraćanje*	8,7	0,8
	gastroezofagealna refluksna bolest*	4,8	-
	ascites*	4,0	0,8
	suhoća*	4,0	-
	konstipacija	3,2	-
	bol u abdomenu*	3,2	-
	gastrointestinalno krvarenje ³	2,4	1,6
Poremećaji jetre i žuči			
Često	hiperbilirubinemija*	7,9	0,8
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Vrlo često	promjene boje kose	15,1	-
Često	osip*	7,9	0,8
	alopecija	7,1	-
Manje često	reakcije fotoosjetljivosti	0,8	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Manje često	akutno oštećenje funkcije bubrega*	0,8	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Često	Artralgiya	4,8	0,8
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Vrlo često	edem ⁴	69,8	4,8
	umor*	18,3	2,4
Često	Bol	3,2	-
Pretrage			
Često	povećana tjelesna težina	6,3	-
	povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	4,8	1,6
	povišene vrijednosti transaminaza*	4,8	-
	produljen QT interval na elektrokardiogramu	1,6	0,8
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			
Često	Ozljeđe	3,2	-

¹ Periferna neuropatija (uključujući paresteziju, perifernu neuropatiju, hipoesteziju)

² Intrakranijalno krvarenje (uključujući intrakranijalno krvarenje, subduralni hematoma)

³ Gastrointestinalno krvarenje (uključujući krvarenje želuca, gastrointestinalno krvarenje, melenu)

⁴ Edem (uključujući periorbitalni edem, periferni edem, edem lica, edem vjeđa, zadržavanje tekućine, generalizirani edem, edem, periferno oticanje, oticanje lica, oticanje oka, konjuktivalni edem, laringealni edem, lokalizirani edem)

* Sadrži skupne pojmove koji predstavljaju slične medicinske koncepte.

-: nema prijavljenih nuspojava

Tablica 5. Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s indolentnom sistemskom mastocitozom

Klasifikacija organskih sustava / kategorija učestalosti	Nuspojave	Avapritinib (25 mg jedanput na dan) + najbolja potporna skrb Svi stupnjevi %	≥ 3. stupnja %
Psihijatrijski poremećaji			
Često	nesanica	5,7	-
Krvožilni poremećaji			
Često	navale crvenila	9,2	1,4
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Često	reakcija fotoosjetljivosti	2,8	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Vrlo često	periferni edem ¹	12,1	-
Često	edem lica	7,1	-
Pretrage			
Često	povišena vrijednost alkalne fosfataze u krvi	6,4	0,7

¹Periferni edem (uključujući periferni edem i periferno oticanje)

-: nisu zabilježene nuspojave

Opis odabranih nuspojavaIntrakranijalno krvarenje*Neoperabilni ili metastatski GIST*

Intrakranijalno krvarenje pojavilo se u 10 (1,7 %) od 585 bolesnika s GIST-om (sve doze) i u 9 (1,6 %) od 550 bolesnika s GIST-om koji su primali avapritinib u početnoj dozi od 300 mg ili 400 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).

Događaji intrakranijalnog krvarenja (svih stupnjeva) pojavili su se u rasponu od 8 tjedana do 84 tjedna nakon početka liječenja avapritinibom, pri čemu je medijan vremena do nastupa događaja iznosio 22 tjedna. Medijan vremena do poboljšanja i povlačenja iznosio je 25 tjedana za intrakranijalno krvarenje 2. stupnja ili višeg.

Uznapredovala sistemska mastocitoza (AdvSM)

Intrakranijalno krvarenje pojavilo se u ukupno (bez obzira na uzročnost) 4 (3,2 %) od 126 bolesnika s AdvSM-om koji su primali avapritinib u početnoj dozi od 200 mg jedanput na dan, bez obzira na broj trombocita prije početka liječenja. U 3 od ova 4 bolesnika, događaj je procijenjen kao povezan s avapritinibom (2,4 %). Rizik od intrakranijalnih hemoragijskih događaja veći je u bolesnika s brojem trombocita $< 50 \times 10^9/l$. Intrakranijalno krvarenje pojavilo se u ukupno (bez obzira na uzročnost) 3 (2,5 %) od 121 bolesnika s AdvSM-om koji su primali početnu dozu od 200 mg jedanput na dan, i imali broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ prije početka liječenja (vidjeti dio 4.4). U 2 od ova 3 bolesnika, događaj je procijenjen kao povezan s avapritinibom (1,7 %). Od 126 bolesnika liječenih preporučenom početnom dozom od 200 mg jedanput na dan, 5 je imalo broj trombocita $< 50 \times 10^9/l$ prije početka liječenja, od kojih je jedan bolesnik doživio intrakranijalno krvarenje.

Događaji intrakranijalnog krvarenja (svi stupnjevi) pojavili su se u rasponu od 12,0 tjedana do 15,0 tjedana nakon početka primjene avapritiniba, s medijanom vremena do početka od 12,1 tjedan.

U kliničkim ispitivanjima s avapritinibom, učestalost intrakranijalnog krvarenja bila je veća u bolesnika koji su primili početnu dozu od ≥ 300 mg jedanput na dan, u usporedbi s bolesnicima koji su primili preporučenu početnu dozu od 200 mg jedanput na dan. Od 50 bolesnika koji su primili početnu

dozu od ≥ 300 mg jedanput na dan, osam (16,0 %) doživjelo je (bez obzira na uzročnost) intrakranijalni hemoragijski događaj bez obzira na broj trombocita prije početka liječenja. U 6 od ovih 8 bolesnika, događaj je procijenjen kao povezan s avapritinibom (12,0 %). Od ovih 50 bolesnika, 7 je imalo broj trombocita $< 50 \times 10^9/l$ prije početka liječenja, od kojih su četiri bolesnika doživjela intrakranijalno krvarenje, a za 3 od tih 4 slučaja procijenjeno je da su povezani s avapritinibom. Četiri od 43 bolesnika s brojem trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ prije početka liječenja doživjelo je intrakranijalno krvarenje, koje je procijenjeno kao povezano s avapritinibom u 3 od 4 slučaja.

Smrtonosni događaji intrakranijalnog krvarenja pojavili su se u manje od 1 % bolesnika s AdvSM-om (sve doze).

Maksimalna doza za bolesnike s AdvSM-om ne smije prelaziti 200 mg jedanput na dan.

Indolentna sistemska mastocitoza

U 141 bolesnika s ISM-om koji je primao 25 mg avapritiniba tijekom 24-tjednog trajanja dijela 2 ispitivanja PIONEER nisu zabilježena intrakranijalna krvarenja.

Kognitivni učinci

U bolesnika koji primaju avapritinib može se pojaviti širok spektar kognitivnih učinaka koji su uglavnom reverzibilni (uz intervenciju). Kognitivni učinci kontrolirani su privremenim prekidom uzimanja lijeka i/ili smanjenjem doze, a u 2,7 % slučajeva doveli su u bolesnika s GIST-im i AdvSM-om do trajnog prestanka liječenja avapritinibom.

Neoperabilni ili metastatski GIST

Kognitivni učinci pojavili su se u 194 (33 %) od 585 bolesnika s GIST-om (sve doze) i u 182 (33 %) od 550 bolesnika s GIST-om koji su primali avapritinib u početnim dozama od 300 ili 400 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4). U bolesnika koji su imali događaj (bilo kojeg stupnja), medijan vremena do nastupa događaja iznosio je 8 tjedana.

Većina kognitivnih učinaka bila je 1. stupnja, a 2. ili viši stupanj pojavio se u 11 % od 550 bolesnika. Među bolesnicima koji su imali kognitivni učinak 2. ili višeg stupnja (što je utjecalo na aktivnosti svakodnevnog života) medijan vremena do poboljšanja iznosio je 15 tjedana.

Oštećenje pamćenja pojavilo se u 20 % bolesnika, < 1 % ovih događaja bili su 3. stupnja. Kognitivni poremećaj pojavio u 12 % bolesnika ; < 1 % ovih događaja bili su 3. stupnja. Konfuzno stanje pojavilo se u 5 % bolesnika ; < 1 % ovih događaja bili su 3. stupnja. Encefalopatija se pojavila u < 1 % bolesnika ; < 1 % ovih događaja bili su 3. stupnja. Ozbiljne nuspojave kognitivnih učinaka prijavljene su za 9 od 585 (1,5 %) bolesnika s GIST-om (sve doze), od kojih je 7 od 550 (1,3 %) bolesnika opaženo u skupini s GIST-om koja je primala početnu dozu od 300 ili 400 mg jedanput na dan.

Ukupno je 1,3 % bolesnika zahtijevalo trajni prekid primjene avapritiniba zbog kognitivnog učinka.

Kognitivni učinci pojavili su se u 37 % bolesnika u dobi od ≥ 65 godina, koji su primali početnu dozu od 300 ili 400 mg jedanput na dan.

Uznapredovala sistemska mastocitoza (AdvSM)

Kognitivni učinci pojavili su se u 51 (26 %) od 193 bolesnika s AdvSM-om (sve doze) i u 23 (18 %) od 126 bolesnika s AdvSM-om koji su primali avapritinib u početnoj dozi od 200 mg (vidjeti dio 4.4). U bolesnika s AdvSM-om liječenim početnom dozom od 200 mg koji su imali događaj (bilo kojeg stupnja), medijan vremena do nastupa događaja iznosio je 12 tjedana (raspon: 0,1 tjedan do 108,1 tjedan).

Većina kognitivnih učinaka bila je 1. stupnja, a 2. ili viši stupanj pojavio se u 7 % od 126 bolesnika liječenih početnom dozom od 200 mg. Među bolesnicima koji su imali kognitivni učinak 2. ili višeg

stupnja (što je utjecalo na aktivnosti svakodnevnog života) medijan vremena do poboljšanja iznosio je 6 tjedana.

Za bolesnike s AdvSM-om liječenim početnom dozom od 200 mg, kognitivni poremećaj pojavio se u 12 % bolesnika, oštećenje pamćenja pojavilo se u 6 % bolesnika, a konfuzno stanje pojavilo se u 2 % bolesnika. Nijedan od ovih događaja nije bio 4. stupnja.

Ozbiljne nuspojave kognitivnih učinaka prijavljene su za 1 od 193 (< 1 %) bolesnika s AdvSM-om (sve doze), niti jedna nije uočena u skupini s AdvSM-om koja je primala početnu dozu od 200 mg jedanput na dan.

Sveukupno je 1,6 % bolesnika s AdvSM-om (sve doze) zahtijevalo trajni prekid primjene avapritiniba zbog kognitivne nuspojave, 8 % zahtijevalo je privremeni prekid uzimanja lijeka, a 9 % zahtijevalo je smanjenje doze.

Kognitivni učinci pojavili su se u 20 % bolesnika u dobi od ≥ 65 godina koji su primali početnu dozu od 200 mg jedanput na dan.

Indolentna sistemska mastocitoza

U dijelu 2 ispitivanja PIONEER, kognitivni učinci zabilježeni su u 2,8 % bolesnika s ISM-om koji su primali 25 mg avapritiniba (vidjeti dio 4.4); svi kognitivni učinci bili su 1. ili 2. stupnja. Ukupno gledano, od bolesnika koji su u dijelu 2 ispitivanja PIONEER primali avapritinib, ni u jednog nije bilo potrebno trajno obustaviti liječenje zbog kognitivnih učinaka.

Anafilaktične nuspojave

Indolentna sistemska mastocitoza

Anafilaksija je česta klinička manifestacija ISM-a. Bolesnici koji su u dijelu 2 ispitivanja PIONEER primali 25 mg avapritiniba imali su manji broj epizoda anafilaksije tijekom vremena (5 % tijekom ~8-tjednog razdoblja probira naspram 1 % tijekom dijela 2).

Starije osobe

Neoperabilni ili metastatski GIST

U ispitivanjima NAVIGATOR i VOYAGER (N = 550) (vidjeti dio 5.1), 39 % bolesnika bilo je u dobi od 65 i više godina, a 9 % u dobi od 75 i više godina. U usporedbi s mlađim bolesnicima (< 65), više bolesnika u dobi od ≥ 65 godina prijavili su nuspojave koje su dovele do smanjenja doze (55 % naspram 45 %) i prekida uzimanja lijeka (18 % naspram 4 %). Sve vrste prijavljenih nuspojava bile su slične bez obzira na dob. Stariji bolesnici prijavili su više nuspojava 3. stupnja ili višeg u usporedbi s mlađim bolesnicima (63 % naspram 50 %).

Uznapredovala sistemska mastocitoza (AdvSM)

U bolesnika liječenih s 200 mg u ispitivanjima EXPLORER i PATHFINDER (N = 126) (vidjeti dio 5.1), 63 % bolesnika bilo je u dobi od 65 i više godina, a 21 % u dobi od 75 i više godina. U usporedbi s mlađim bolesnicima (< 65), više bolesnika u dobi od ≥ 65 godina prijavilo je nuspojave koje su dovele do smanjenja doze (62 % naspram 73 %). Sličan udio bolesnika prijavio je nuspojave koje su dovele do prekida uzimanja lijeka (9 % prema 6 %). Sve vrste prijavljenih nuspojava bile su slične bez obzira na dob. Stariji bolesnici prijavili su više nuspojava 3. stupnja ili višeg (63,3 %) u usporedbi s mlađim bolesnicima (53,2 %).

Indolentna sistemska mastocitoza

U dijelu 2 ispitivanja PIONEER (N = 141) (vidjeti dio 5.1), 9 (6 %) bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina, a 1 (< 1 %) bolesnik bio je u dobi od 75 ili više godina. U ispitivanje nije bio uključen nijedan bolesnik stariji od 84 godine. Ukupno gledano, između bolesnika u dobi ≥ 65 godina i onih < 65 godina nisu opažene značajne razlike u sigurnosti primjene.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Ograničeno je iskustvo sa slučajevima predoziranja zabilježenima u kliničkim ispitivanjima s avapritinibom. Maksimalna klinički ispitana doza avapritiniba iznosi 600 mg peroralno jedanput na dan. Nuspojave opažene pri ovoj dozi bile su u skladu sa sigurnosnim profilom pri dozi od 300 mg ili 400 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.8).

Zbrinjavanje

Nema poznatog antidota za predoziranje avapritinibom. U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je prekinuti liječenje avapritinibom i uvesti potpurnu skrb. S obzirom na veliki volumen distribucije avapritiniba i njegovo opsežno vezivanje za proteine, malo je vjerojatno da će dijaliza u značajnoj mjeri ukloniti avapritinib.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitor protein kinaze, ATK oznaka: L01EX18.

Mehanizam djelovanja

Avapritinib je inhibitor kinaze tipa 1 koji je pokazao biokemijsku *in vitro* aktivnost kod D842V PDGFRA mutacija i D816V KIT mutacija povezanih s rezistencijom na imatinib, sunitinib i regorafenib, s IC_{50} (koncentracija pri kojoj se postiže 50 % maksimalne inhibicije) od 0,24 nM odnosno 0,27 nM i većom potentnošću protiv klinički značajnih mutacija na eksonu 11 KIT, eksonu 11/17 KIT i eksonu 17 KIT nego protiv „divljeg tipa“ enzima KIT.

U staničnim testovima, avapritinib je inhibirao autofosforilaciju KIT D816V i PDGFRA D842V s IC_{50} od 4 nM odnosno 30 nM. U staničnim testovima, avapritinib je inhibirao proliferaciju u KIT mutantnim staničnim linijama, uključujući staničnu liniju mišjeg mastocitoma i staničnu liniju leukemije ljudskih mastocita. Avapritinib je također pokazao aktivnost inhibicije rasta u modelu ksenografta mišjeg mastocitoma s mutacijom na eksonu 17 KIT.

Farmakodinamički učinci

Mogućnost produljenja QT intervala

Sposobnost avapritiniba da produlji QT interval procijenjena je u 27 bolesnika koji su primali avapritinib u dozama od 300/400 mg (1,33 puta većim od doze od 300 mg preporučene za bolesnike s GIST-om, 12 – 16 puta većim od doze od 25 mg preporučene za bolesnike s ISM-om) jedanput na dan u otvorenom ispitivanju s jednom skupinom u bolesnika s GIST-om. Procijenjena srednja vrijednost promjene QTcF-a u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 6,55 ms (interval pouzdanosti [CI] od 90 %: od 1,80 do 11,29) pri opaženoj geometrijskoj sredini vrijednosti C_{max} od 899 ng/ml u stanju dinamičke ravnoteže (12,8 puta većoj od geometrijske sredine vrijednosti C_{max} avapritiniba u stanju dinamičke ravnoteže za dozu od 25 mg jedanput na dan u bolesnika s ISM-om). Nije opažen učinak na srčanu frekvenciju ili srčanu provodljivost (PR, QRS i RR intervale).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja neoperabilnog ili metastatskog GIST-a

Djelotvornost i sigurnost avapritiniba procijenjena je u multicentričnom, otvorenom kliničkom ispitivanju s jednom skupinom (BLU-285-1101, NAVIGATOR). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s potvrđenom dijagnozom GIST-a i funkcionalnim stanjem (engl. *performance status*, PS) prema kriterijima Istočne kooperativne onkološke skupine (engl. *Eastern Clinical Oncology Group*, ECOG) od 0 do 2 (58% odnosno 3% bolesnika imali su status ECOG 1 odnosno 2). Ukupno je 217 bolesnika primalo početnu dozu od ili 300 mg ili 400 mg jedanput dnevno.

Djelotvornost je procijenjena na temelju ukupne stope odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) prema Kriterijima procjene odgovora u solidnim tumorima (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*, RECIST) v1.1 modificiranim za bolesnike s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om (mRECIST v1.1) i trajanja odgovora (engl. *duration of response*, DOR), kako je procijenjeno zaslijepljenim neovisnim središnjim pregledom (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR).

Uz to, ukupno 239 bolesnika primalo je liječenje avapritinibom u odgovarajućoj početnoj dozi u otvorenom, randomiziranom ispitivanju faze 3 (BLU-285-1303; VOYAGER) koje je u tijeku, u kojem je PFS primarna mjera ishoda. Devedeset i šest dodatnih bolesnika primalo je avapritinib u ovom ispitivanju nakon napredovanja bolesti na kontrolnom liječenju regorafenibom (engl. *crossover*). Prema posljednjem završnom datumu prikupljanja podatka (engl. *cut-off date*), od 9. ožujka 2020., medijan trajanja liječenja bio je 8,9 mjeseci u bolesnika s GIST-om uključenih u ovo ispitivanje, koji su imali D842V PDGFRA mutaciju, što daje neke preliminarne komparativne podatke o sigurnosti.

D842V mutacija PDGFRA

Ukupno 38 bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om koji su imali D842V PDGFRA mutaciju uključeno je i liječeno avapritinibom u početnoj dozi od 300 mg ili 400 mg jedanput na dan. U ispitivanju NAVIGATOR 71 % bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om koji su imali D842V PDGFRA mutaciju, imalo je smanjenja doze na 200 mg ili 100 mg jedanput na dan tijekom terapije. Medijan vremena do smanjenja doze iznosio je 12 tjedana. Bolesnici s GIST-om morali su imati neoperabilnu ili metastatsku bolest i imati dokumentiranu D842V PDGFRA mutaciju određenu lokalno dostupnim dijagnostičkim testom. Nakon 12 mjeseci 27 bolesnika još uvijek je primalo avapritinib, a 22 % je primalo 300 mg jedanput na dan, 37 % je primalo 200 mg jedanput na dan i 41 % je primalo 100 mg jedanput na dan.

Početni demografski podaci i karakteristike bolesti bili su srednja dob od 64 godina (raspon: od 29 do 90 godina), 66 % muškaraca, 66 % bijele rase, ECOG PS od 0-2 (61 % i 5 % bolesnika imalo je ECOG status 1 odnosno 2), 97 % je imalo metastatsku bolest, najveća ciljna lezija bila je > 5 cm za 58 %, 90 % je prethodno imalo kiruršku resekciju, a medijan broja prethodnih linija inhibitora tirozin kinaze 1 (raspon: od 0 do 5).

Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja BLU-285-1101 (NAVIGATOR) za bolesnike s GIST-om koji su imali D842V PDGFRA mutaciju sažeti su u tablici 6. Podaci predstavljaju medijan trajanja praćenja od 26 mjeseci u svih bolesnika s D842V PDGFRA mutacijama koji su bili živi, medijan ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) nije dostignut uz 74 % živih bolesnika. Medijan preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 24 mjeseca. Radiografska smanjenja tumora opažena su u 98 % bolesnika.

Tablica 6. Rezultati djelotvornosti za D842V mutaciju PDGFRA u bolesnika s GIST-om (ispitivanje NAVIGATOR)

Parametar djelotvornosti	N = 38
mRECIST 1.1 ORR¹, (%) (95 % CI)	95 (82,3; 99,4)
CR	13
PR	82
DOR (mjeseci), medijan (CI)	22,1 (14,1; NE)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; DOR = trajanje odgovora; mRECIST 1.1 = Kriteriji za procjenu odgovora u solidnim tumorima v1.1 modificirani za bolesnike s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om; N = broj bolesnika; NE = ne može se procijeniti;

ORR = ukupna stopa odgovora; PR = djelomičan odgovor

¹ ORR se definira kao bolesnici koji su postigli CR ili PR (CR + PR)

U bolesnika s GIST-om s D842V PDGFRA mutacijom, liječenim početnim dozama od 300 ili 400 mg jedanput na dan ORR na temelju centralnog radiološkog pregleda prema kriterijima RECIST v1.1 bila je 95 %.

Prema preliminarnim rezultatima trenutnog ispitivanja faze 3 BLU-285-1303 (VOYAGER) u podskupini od 13 bolesnika s mutacijama PDGFRA D842V, djelomičan odgovor prijavljen je u 3 od 7 bolesnika u skupini avapritiniba (43 % ORR) i u nijednog od 6 bolesnika u skupini s regorafenibom (0 % ORR). Medijan PFS-a nije bilo moguće procijeniti u bolesnika s D842V PDGFRA mutacijama, randomiziranih na avapritinib (95 % CI: 9,7; NE) u usporedbi s 4,5 mjeseci u bolesnika koji su primali regorafenib (95 % CI: 1,7; NE).

Klinička ispitivanja uznapredovale sistemske mastocitoze (AdvSM)

Djelotvornost i sigurnost avapritiniba procijenjene su u multicentričnom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze 2 s jednom skupinom, BLU-285-2202 (PATHFINDER). Bolesnici koji ispunjavaju uvjete morali su imati ECOG PS od 0 do 3. Bolesnici s visokim i vrlo visokim rizikom od AHN-a kao što su AML ili visokorizični MDS te malignim tumorima pozitivnim na kromosom Philadelphia bili su isključeni. Lijekovi za palijativnu i potpurnu njegu bili su dopušteni. Populacija u kojoj se mogao procijeniti odgovor prema modificiranim kriterijima IWG-MRT-ECNM prema procjeni središnjeg odbora uključuje bolesnike s dijagnozom AdvSM, koji su primili najmanje 1 dozu avapritiniba, imali su najmanje 2 procjene koštane srži nakon početne vrijednosti i sudjelovali su u ispitivanju najmanje 24 tjedna ili su obavili posjet za završetak ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je ORR prema modificiranim kriterijima IWG-MRT-ECNM prema odluci središnjeg odbora.

Od 107 bolesnika uključenih u ispitivanje, 67 bolesnika je primilo barem jednu prethodnu sistemsku terapiju i liječeno je početnom dozom od 200 mg peroralno jedanput na dan.

Procjena primarne mjere ishoda djelotvornosti temeljila se na ukupno 47 bolesnika s AdvSM-om, procjenjivih prema modificiranim kriterijima odgovora IWG-MRT-ECNM, uključenih u ispitivanje, koji su primili barem jednu prethodnu sistemsku terapiju i početnu dozu od 200 mg avapritiniba jedanput na dan sa 78,7 % bolesnika koji su prethodno primili midostaurin, 17,0 % koji su prethodno primali kladribin, 14,9% koji su prethodno primali interferona alfa, 10,6% koji su prethodno primali hidroksikarbamid i 6,4% koji su prethodno primali azacitidin. Trideset sedam (79 %) od 47 bolesnika s AdvSM-om koji su primili barem jednu prethodnu sistemsku terapiju i početnu dozu od 200 mg avapritiniba imalo je jedno ili više smanjenja doze tijekom liječenja s medijanom vremena do smanjenja doze od 6 tjedana. Karakteristike ispitivane populacije bile su: medijan dobi od 69 godina (raspon: 31 do 86 godina), 70 % muškaraca, 92 % bijele rase, ECOG PS od 0 – 3 (66 % i 34 % bolesnika imalo je ECOG PS od 0 – 1 odnosno 2 – 3), a 89 % je imalo detektabilnu KIT D816V mutaciju. Prije početka liječenja avapritinibom, medijan za mastocitni infiltrat koštane srži bio je 70 %, medijan razine triptaze u serumu bio je 325 ng/ml, a medijan za frakciju KIT D816V mutantnog alela (MAF) bio je 26,2 %.

Rezultati djelotvornosti u bolesnika s AdvSM-om uključenih u ispitivanje, koji su primili barem jednu prethodnu sistemska terapiju i početnu dozu od 200 mg avapritiniba jedanput na dan, s medijanom trajanja praćenja od 12 mjeseci, sažeti su u tablici 7.

Tablica 7. Rezultati djelotvornosti u bolesnika s uznapređovalom sistemskom mastocitozom koji su primili najmanje jednu prethodnu sistemska terapiju u ispitivanju PATHFINDER

Parametar djelotvornosti	Ukupno	ASM	SM-AHN	MCL
ORR¹ prema modificiranom IWG-MRT-ECNM, n (%) (95 % interval pouzdanosti)	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)
Odgovor prema modificiranoj IWG-MRT-ECNM kategoriji, n (%)				
CR	1 (2)	0	1 (3)	0
CRh	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
PR	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
CI	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
DOR² (mjeseci), medijan (95 % interval pouzdanosti)	N = 28 NR (NE, NE)	N = 5 NR (NE, NE)	N = 19 NR (NE, NE)	N = 4 NR (NE, NE)
DOR stopa pri 12 mjeseci, %	100,0	100,0	100,0	100,0
DOR stopa pri 24 mjeseca, %	85,6	NE	83,3	NE
Vrijeme do odgovora (mjeseci), medijan (min, maks)	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)
Vrijeme do CR/CRh (mjeseci), medijan (min, maks)	N = 5 3,7 (1,8; 14,8)	N = 2 2,8 (1,8; 3,7)	N = 3 5,6 (1,8; 14,8)	N = 0 NE

Kratice: CI = klinički napredak; CR = potpuna remisija; CRh = potpuna remisija s parcijalnim oporavkom periferne krvne slike; DOR = trajanje odgovora; NE = ne može se procijeniti;

NR = ne može se dosegnuti; ORR = ukupna stopa odgovora; PR = djelomična remisija

¹ ORR prema modificiranim kriterijima IWG-MRT-ECNM se definira kao bolesnici koji su postigli CR, CRh, PR ili CI (CR + CRh, PR + CI)

² Procijenjeno iz Kaplan-Meierove analize

Među bolesnicima koji su liječeni avapritinibom u početnoj dozi od 200 mg jedanput na dan nakon najmanje jedne prethodne sistemske terapije, 83,1 % bolesnika imalo je smanjenje mastocita koštane srži ≥ 50 %, a 58,5 % bolesnika imalo je potpunu eliminaciju nakupina mastocita koštane srži; 88,1 % bolesnika imalo je ≥ 50 % smanjenje serumske triptaze pri čemu je 49,3 % imalo smanjenje

serumske triptaze < 20 ng/ml; 68,7 % bolesnika imalo je ≥ 50 % smanjenje KIT D816V MAF-a u krvi, a 60,0 % bolesnika imalo je smanjenje volumena slezene ≥ 35 % u odnosu na početnu vrijednost.

U potpornom multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 1 s jednom skupinom, BLU-285-2101 (EXPLORER), ORR prema kriterijima mIWG-MRT-ECNM bio je 73 % (95 % interval pouzdanosti: 39,0; 94,0) za 11 bolesnika s AdvSM-om koji su primili barem jednu prethodnu sistemsku terapiju i početnu dozu od 200 mg avapritiniba jedanput na dan.

Klinička ispitivanja indolentne sistemske mastocitoze

Djelotvornost i sigurnost avapritiniba procijenjene su u ispitivanju BLU-285-2203 (PIONEER), randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom 3-dijelnom ispitivanju provedenom u odraslih bolesnika s ISM-om u kojih umjereni do teški simptomi nisu odgovarajuće kontrolirani najboljom potpornom skrbi. U dijelu 2 ispitivanja (glavni dio), bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala avapritinib u preporučenoj dozi od 25 mg peroralno jedanput na dan uz najbolju potpurnu skrb (141 bolesnik) ili u skupinu koja je primala placebo uz najbolju potpurnu skrb (71 bolesnik). Randomizirani dio ispitivanja činilo je razdoblje od 24 tjedna. Dio 3 ispitivanja BLU-285-2203 još traje.

Primarna mjera ishoda u dijelu 2 bila je srednja vrijednost promjene u ukupnom rezultatu izmjerenih simptoma (engl. *total symptom score*, TSS) od početne vrijednosti do 24. tjedna, u upitniku za procjenu simptoma ISM-a (engl. *ISM Symptom Assessment Form*, ISM-SAF). ISM-SAF je alat za samooprocjenu bolesnika, a čini ga upitnik od 12 čestica razvijen upravo za procjenu simptoma u bolesnika s ISM-om. Rezultati za ocjenu težine 11 simptoma ISM-a (bol u kostima, bol u abdomenu, mučnina, mrlje na koži, svrbež, navale crvenila, umor, omaglica, mentalna magla, glavobolja, proljev; 0 = nema simptoma; 10 = najgori zamislivi) prema procjeni bolesnika zbrojeni su da bi se izračunao ukupni rezultat (raspon od 0 do 110), pri čemu veći rezultat znači veće opterećenje simptomima. Na temelju 12. pitanja upitnika određivao se broj epizoda proljeva.

Za potrebe ispitivanja, uključeni bolesnici morali su na probiru imati ukupni rezultat mjerenja simptoma (TSS) 28 ili veći. Uvjet je bio da se u bolesnika nije uspjela postići odgovarajuća kontrola simptoma za 1 ili više simptoma prisutnih na početku ispitivanja uz najmanje 2 simptomatske terapije, uključujući između ostalog primjenu H1 antihistaminika, H2 antihistaminika, inhibitora protonske pumpe, inhibitora leukotriena, natrijeva kromoglikata, kortikosteroida ili omalizumaba.

Dodatne ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost prema samoprocjeni bolesnika bile su udio bolesnika u kojih se uz liječenje avapritinibom do 24. tjedna postiglo ≥ 50 % i ≥ 30 % smanjenje u ukupnom rezultatu izmjerenih simptoma (TSS) u odnosu na početnu vrijednost u usporedbi s placebom. Kao ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost zabilježena su i objektivna mjerenja opterećenja mastocitima i uključivale su udio bolesnika u kojih se od početka do 24. tjedna postiglo smanjenje ≥ 50 % u vrijednostima triptaze u serumu, frakcije alela KIT D816V u perifernoj krvi i mastocita u koštanoj srži.

Značajke populacije u ispitivanju bile su sljedeće: medijan dobi bio je 51 godina (raspon: od 18 do 79 godina), 73 % bile su žene, 80 % bijelci, a u 94 % bila je prisutna mutacija KIT D816V. Srednja vrijednost TSS-a na početku iznosila je 50,93 (raspon: od 12,1 do 104,4), medijan razine triptaze u serumu iznosio je 39,20 ng/ml (raspon: od 3,6 do 501,6 ng/ml), medijan frakcije alela KIT D816V na temelju kapljične digitalne lančane reakcije polimeraze (engl. *digital-droplet PCR*, ddPCR) iznosio je 0,32 % i medijan infiltracije koštane srži mastocitima iznosio je 7%.

Većina bolesnika (99,5 %) bila je na početku ispitivanja istodobno liječena najboljom potpornom skrbi (medijan od 3 terapije). Najčešće terapije bile su H1 antihistaminici (98,1 %), H2 antihistaminici (66 %), inhibitori leukotriena (34,9 %) i natrijev kromoglikat (32,1 %).

Za liječenje avapritinibom dokazana su statistički značajna poboljšanja u primarnoj i svim ključnim sekundarnim mjerama ishoda za djelotvornost u usporedbi s placebom, kao što je sažeto prikazano u tablici 8.

Tablica 8. Smanjenje ukupnog rezultata za simptome dobivenog upitnikom ISM-SAF i vrijednosti opterećenja mastocitima u bolesnika s indolentnom sistemskom mastocitozom u ispitivanju PIONEER u 24. tjednu

Parametar djelotvornosti	AYVAKYT (25 mg jedanput na dan) + BSC N = 141	Placebo + BSC N = 71	Jednostrana p-vrijednost
Ukupni rezultat za simptome prema upitniku ISM-SAF			
Srednja vrijednost promjene TSS-a			
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (95 % CI)	-15,58 (-18,61; -12,55)	-9,15 (-13,12; -5,18)	0,003
Razlika u odnosu na placebo (95 % CI)	-6,43* (-10,90; -1,96)		
% bolesnika koji su postigli ≥ 50 % smanjenja TSS-a (95 % CI)	25 (17,9; 32,8)	10 (4,1; 19,3)	0,005
% bolesnika koji su postigli ≥ 30% smanjenja TSS-a (95 % CI)	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
Mjere opterećenja mastocitima			
% bolesnika sa smanjenjem triptaze u serumu ≥ 50 % (95 % CI)	N = 141 54 (45,3; 62,3)	N = 71 0 (0,0; 5,1)	< 0,0001
% bolesnika sa smanjenjem frakcije alela KIT D816V u perifernoj krvi ≥ 50 % ili se nije moglo otkriti (95 % CI)	N = 118 68 (58,6; 76,1)	N = 63 6 (1,8; 15,5)	< 0,0001
% bolesnika sa smanjenjem mastocita u koštanoj srži ≥ 50 % ili bez nakupina (95 % CI)	N = 106 53 (42,9; 62,6)	N = 57 23 (12,7; 35,8)	< 0,0001

Kratice: BSC = najbolja potporna skrb (engl. *best supportive care*), CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*), ISM-SAF = upitnik za procjenu simptoma indolentne sistemske mastocitoze, TSS = ukupni rezultat za simptome

* Smanjenje TSS-a rezultat je srednje vrijednosti smanjenja svih individualnih simptoma obuhvaćenih upitnikom ISM-SAF.

Dugoročna djelotvornost avapritiniba procijenjena je u otvorenom nastavku ispitivanja PIONEER u bolesnika koji su primali avapritinib u dozi od 25 mg (dio 3). Ukupno 201 bolesnik prešao je iz dijela 2 u dio 3 ispitivanja PIONEER. Bolesnici koji su u dijelu 2 bili liječeni avapritinibom nastavili su s vremenom pokazivati poboljšanja TSS-a do približno 48. tjedna liječenja (dio 3 C7D1), a srednja vrijednost promjene u odnosu na početni rezultat TSS-a iznosila je -18,05 bodova (95 % CI -21,55; -14,56). Bolesnici koji su u dijelu 2 primali placebo, a u dijelu 3 avapritinib, imali su

dodatna znatna smanjenja u rezultatu TSS-a unutar prva 24 tjedna liječenja (dio 3 C7D1) uz ukupnu srednju vrijednost promjene u odnosu na početni rezultat TSS-a od -19,71 boda (95 % CI -24,32; -15,11), što je uključivalo daljnje smanjenje od 10,78 bodova od početne vrijednosti u dijelu 3 neposredno prije prijelaza na avapritinib.

Starija populacija

Neoperabilni ili metastatski GIST

Četrdeset i dva posto bolesnika koji su primali AYVAKYT u početnoj dozi od 300 mg i 400 mg jedanput na dan u ispitivanju NAVIGATOR bilo je u dobi od 65 ili više godina. Nisu opažene sveukupne razlike u djelotvornosti u usporedbi s mlađim bolesnicima. Dostupni su samo ograničeni podaci o primjeni avapritiniba u bolesnika u dobi od 75 ili više godina (8 % (3 od 38)).

Uznapredovala sistemska mastocitoza

Od 47 bolesnika koji su primali AYVAKYT u početnoj dozi od 200 mg i koji su primili barem jednu prethodnu sistemska terapiju u ispitivanju PATHFINDER, 64 % bilo je u dobi od 65 ili više godina, dok je 21% bilo u dobi od 75 i više godina. Sveukupno nisu uočene razlike u djelotvornosti između bolesnika u dobi od 65 ili više godina i onih mlađih od 65 godina.

Indolentna sistemska mastocitoza

Od 141 bolesnika s ISM-om koji je primao AYVAKYT u dijelu 2 (glavni dio) ispitivanja PIONEER, 9 (6 %) bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina, dok je 1 (< 1 %) bolesnik bio u dobi od 75 i više godina. U ispitivanje nije bio uključen nijedan bolesnik stariji od 84 godine. Ukupno gledano, između bolesnika u dobi ≥ 65 godina i onih < 65 godina nisu opažene značajne razlike u djelotvornosti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka AYVAKYT u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s recidivirajućim/refraktornim solidnim tumorom s mutacijama u genu KIT ili PDGFRA (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka AYVAKYT u svim podskupinama pedijatrijske populacije s mastocitozom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”.

To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon primjene avapritiniba jedanput na dan, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je za 15 dana.

Neoperabilni ili metastatski GIST (doza od 300 mg jedanput na dan)

Nakon jednokratne doze i ponovljenog doziranja avapritiniba, sistemska izloženost avapritinibu bila je proporcionalna dozi u rasponu doza od 30 do 400 mg jedanput na dan u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om. U stanju dinamičke ravnoteže geometrijska srednja vrijednost (CV %) maksimalne koncentracije ($C_{\max}$) i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme ($AUC_{0-\tau}$) avapritiniba u dozi od 300 mg jedanput na dan iznosile su 813 ng/ml (52 %) odnosno 15 400 h•ng/ml (48 %). Omjer geometrijske srednje vrijednosti akumulacije nakon ponovljenog doziranja iznosio je od 3,1 do 4,6.

Uznapredovala sistemska mastocitoza (200 mg jedanput na dan)

$C_{\max}$ i AUC avapritiniba u stanju dinamičke ravnoteže povećali su se proporcionalno u rasponu doza od 30 mg do 400 mg jedanput na dan u bolesnika s AdvSM-om. U stanju dinamičke ravnoteže geometrijska srednja vrijednost (CV%) $C_{\max}$ i AUC_{0-24} avapritiniba u dozi od 200 mg jedanput na dan

iznosile su 377 ng/ml (62 %) odnosno 6 600 h•ng/ml (54 %). Omjer geometrijske srednje vrijednosti akumulacije nakon ponovljenog doziranja (30-400 mg) iznosio je od 2,6 do 5,8.

Indolentna sistemska mastocitoza (doza od 25 mg jedanput na dan)

U bolesnika s ISM-om, vrijednosti C_{max} i AUC avapritiniba proporcionalno su se povećale u rasponu doza od 25 mg do 100 mg jedanput na dan. U stanju dinamičke ravnoteže geometrijska sredina (CV %) vrijednosti C_{max} i AUC₀₋₂₄ avapritiniba, primjenjivanog u dozi od 25 mg jedanput na dan, iznosila je 70,2 ng/ml (47,8 %) odnosno 1330 h•ng/ml (49,5 %). Omjer geometrijskih sredina akumulacije nakon ponovljenog doziranja iznosio je 3,59.

Apsorpcija

Nakon primjene jednokratnih peroralnih doza avapritiniba od 25 do 400 mg, medijan vremena do vršne koncentracije (T_{max}) kretao se u rasponu od 2 do 4 sata nakon doze. Apsolutna bioraspoloživost nije utvrđena. Na temelju populacijske procjene srednja vrijednost oralne bioraspoloživosti avapritiniba u bolesnika s GIST-om i AdvSM-om niža je 16 % odnosno 47 % u usporedbi s onom u bolesnika s ISM-om.

Učinak hrane

C_{max} i AUC_{inf} avapritiniba bile su povećane za 59 % odnosno 29 % u zdravih ispitanika koji su primali avapritinib nakon obroka s visokim udjelom masti (približno 909 kalorija, 58 grama ugljikohidrata, 56 grama masti i 43 grama proteina) u usporedbi s C_{max} i AUC_{inf} nakon noćnog posta.

Distribucija

In vitro je 98,8 % avapritiniba vezano za proteine ljudske plazme, a vezanje ne ovisi o koncentraciji. Omjer distribucije između krvi i plazme je 0,95. Na temelju populacijske procjene prividni centralni volumen distribucije avapritiniba (V_c/F) iznosi 971 litru pri medijanu tjelesne mase bez masnog tkiva od 54 kg. Interindividualna varijabilnost vrijednosti V_c/F iznosi 50,1 %.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je oksidativni metabolizam avapritiniba pretežno posredovan putem CYP3A4, CYP3A5 i u manjoj mjeri putem CYP2C9. Relativni doprinosi CYP2C9 i CYP3A *in vitro* metabolizmu avapritiniba bili su 15,1 % odnosno 84,9 %. Formiranje glukuronida M690 katalizira uglavnom UGT1A3.

Nakon jednokratne doze od približno 310 mg (~100 µCi) [¹⁴C]avapritiniba u zdravih ispitanika, oksidacija, glukuronidacija, oksidativna deaminacija i *N*-dealkilacija bili su primarni metabolički putevi. Nepromijenjeni avapritinib (49 %) i metaboliti, M690 (hidroksi glukuronid; 35 %) i M499 (oksidativna deaminacija; 14 %) bile su glavne cirkulirajuće radioaktivne komponente. Nakon peroralne primjene avapritiniba u dozi od 300 mg jedanput na dan u bolesnika, AUC konstitutivnih enantiomera M499, BLU111207 i BLU111208 u stanju dinamičke ravnoteže iznose približno 35 % odnosno 42 % AUC-a avapritiniba. Uz primjenu doze od 25 mg jedanput na dan, omjer metabolita i osnovnog spoja iznosio je za BLU111207 10,3 %, a za BLU111208 17,5 %. U usporedbi s avapritinibom (IC_{50} = 4 nM), enantiomeri BLU111207 (IC_{50} = 41,8 nM) i BLU111208 (IC_{50} = 12,4 nM) su 10,5 odnosno 3,1 puta manje potentni protiv D816V mutacije KIT *in vitro*.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je avapritinib izravni inhibitor CYP3A4 i inhibitor CYP3A4 ovisan o vremenu pri klinički značajnim koncentracijama (vidjeti dio 4.5). *In vitro* avapritinib nije inhibirao CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6 pri klinički značajnim koncentracijama.

In vitro avapritinib nije inducirao CYP1A2 ili CYP2B6 pri klinički značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Nakon jednokratnih doza lijeka AYVAKYT u bolesnika s GIST-om, AdvSM-om i ISM-om, srednja vrijednost poluvremena eliminacije avapritiniba u plazmi iznosila je od 32 do 57 sati, od 20 do 39 sati, odnosno od 38 do 45 sati.

Populacijskom procjenom srednja vrijednost prividnog klirensa (CL/F) avapritiniba iznosi 16,9 l/h. U bolesnika s AdvSM-om, o vremenu ovisan CL/F smanjio se 9. dana na 39,4 % u usporedbi s onim u bolesnika s GIST-om i ISM-om. Interindividualna varijabilnost vrijednosti CL/F iznosi 44,4 %.

Nakon jednokratne peroralne doze od približno 310 mg (~100 µCi) [¹⁴C]avapritiniba u zdravih ispitanika, 70 % radioaktivne doze pronađeno je u fecesu, a 18 % se izlučuje urinom. Udio nepromijenjenog avapritiniba bio je 11 % i 0,23 % primijenjene radioaktivne doze izlučene fecesom odnosno urinom.

Učinci avapritiniba na transportne proteine

In vitro avapritinib nije supstrat P-gp-a, BCRP-a, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K i BSEP-a pri klinički značajnim koncentracijama.

Avapritinib je inhibitor P-gp-a, BCRP-a, MATE1, MATE2-K i BSEP-a *in vitro* (vidjeti dio 4.5). *In vitro* avapritinib nije inhibirao OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ili OCT2 pri klinički značajnim koncentracijama.

Djelatne tvari koje smanjuju želučanu kiselinu

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija lijekova. Na temelju populacijskih i nekompartmentalnih farmakokinetičkih analiza, učinak lijekova za smanjenje želučane kiseline na bioraspoloživost avapritiniba nije klinički značajan.

Posebne populacije

Analize populacijske farmakokinetike pokazuju da dob (18-90 godina), tjelesna težina (40 – 156 kg), spol i koncentracija albumina nemaju učinak na izloženost avapritinibu. Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe (eng. *proton pump inhibitors*, PPI) na bioraspoloživost (F) i tjelesna masa bez masnog tkiva na prividni središnji volumen distribucije (V_c/F) identificirani su kao statistički značajne kovarijate s utjecajem na izloženost avapritinibu. Tjelesna masa bez masnog tkiva (30 kg do 80 kg) pokazala je skroman utjecaj na C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže (± 5 %), dok je istodobna primjena PPI-ja dovela do ~19 % smanjenja AUC-a i C_{max}. Ovi manji učinci na izloženost nisu klinički značajni s obzirom na varijabilnost FK (> 40 % CV) i ne očekuje se da će utjecati na djelotvornost ili sigurnost. Nije pronađen značajan utjecaj rase na farmakokinetiku avapritiniba, iako mali broj ispitanika crne rase (N = 27) i Azijata (N = 26) ograničava zaključke koji se mogu izvesti na temelju rase.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da je eliminacija putem jetre glavni put izlučivanja avapritiniba, oštećenje funkcije jetre može rezultirati povišenim koncentracijama avapritiniba u plazmi. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, izloženosti avapritinibu bile su slične u 72 ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin unutar gornje granice normale [GGN] i AST > GGN ili ukupni bilirubin > 1 do 1,5 puta GGN i bilo koja vrijednost AST), 13 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin > 1,5 do 3,0 puta GGN i bilo koja vrijednost AST) i 402 ispitanika s normalnom funkcijom jetre (ukupni bilirubin i AST unutar GGN). U kliničkom ispitivanju u kojemu se istraživao učinak teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku avapritiniba nakon primjene jedne peroralne doze od 100 mg avapritiniba, srednja vrijednost AUC-a slobodnog avapritiniba bila je 61 % viša u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) u usporedbi s podudarnim zdravim ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se niža početna doza (vidjeti dio 4.2)

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, izloženost avapritinibu bila je slična u 136 ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr 60 – 89 ml/min), 52 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr 30 – 59 ml/min) i 298 ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (CLcr $\geq$ 90 ml/min), što upućuje na to da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Farmakokinetika avapritiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr 15 – 29 ml/min) ili završnim stadijem bubrežne bolesti (CLcr < 15 mL/min) nije ispitivana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza

Krvarenje u mozgu i kralježničnoj moždini nastupilo je u pasa pri dozama od 15 mg/kg na dan ili većim (izloženost približno 9,0, 1,8 i 0,8 puta izloženost u ljudi na temelju AUC-a pri dozi od 25 mg, 200 mg odnosno 300 mg jedanput na dan), a edem koroidnog pleksusa u mozgu razvio se u pasa pri dozama od 7,5 mg na dan ili većim (izloženost približno 4,7, 1,0 odnosno 0,4 puta izloženost u ljudi na temelju AUC-a pri kliničkoj dozi od 25 mg, 200 mg odnosno 300 mg jedanput na dan). Štakori su manifestirali konvulzije, koje su mogle biti posljedica inhibicije Nav 1.2 pri sistemskoj izloženosti $\geq$ 96, 12 i $\geq$ 8 puta većoj od izloženosti u bolesnika pri kliničkoj dozi od 25 mg, 200 mg odnosno 300 mg jedanput na dan.

U 6-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza provedenom u štakora, došlo je do krvarenja i cistične degeneracije žutog tijela i vaginalne mucifikacije pri razinama doze od 3 mg/kg na dan ili većim, s marginama izloženosti 15, 3 i 1,3 puta većim od izloženosti u ljudi na temelju AUC-a pri dozi od 25 mg, 200 mg odnosno 300 mg. U 9-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza provedenom u pasa, opažena je hipospermatogeneza (3/4 mužjaka) pri najvišoj ispitanoj dozi od 5 mg/kg na dan (5,7, 1,2 i < 1 puta izloženosti u ljudi (AUC) pri dozi od 25 mg, 200 mg odnosno 300 mg).

Genotoksičnost/kancerogenost

Avapritinib nije bio mutagen *in vitro* u testu reverzibilne bakterijske mutacije (Amesov test). Bio je pozitivan u *in vitro* testu kromosomske aberacije u kulturi limfocita ljudske periferne krvi, a negativan na mikronukleusnom testu koštane srži i na komet testovima kromosomskog oštećenja jetre u štakora te stoga općenito nije genotoksičan. Kancerogeni potencijal avapritiniba procijenjen je u 6-mjesečnom ispitivanju u transgeničnih miševa, u kojemu je opažena veća incidencija smanjene celularnosti korteksa timusa pri dozama od 10 i 20 mg/kg na dan. U tijeku je dugotrajno ispitivanje kancerogenosti avapritiniba.

Toksičnost za reprodukciju i razvoj

Posebno, kombinirano ispitivanje plodnosti mužjaka i ženki i ranog embrionalnog razvoja provedeno je na štakorima pri peroralnim dozama avapritiniba od 3, 10 i 30 mg/kg na dan za mužjake te 3, 10 i 20 mg/kg na dan za ženke. Nisu zabilježeni izravni učinci na plodnost mužjaka ili ženki pri najvišim razinama doze ispitanim u ovom ispitivanju (100,8 i 62,6 puta većim od izloženosti u ljudi (AUC) pri dozi od 25 mg, 20,3 i 9,5 puta većim od izloženosti u ljudi (AUC) pri dozi od 200 mg te 8,7 i 4,1 puta većim od izloženosti u ljudi (AUC) pri dozi od 300 mg).

Avapritinib se raspodjeljuje u sjemenu tekućinu u do 0,1 puta koncentracije u ljudskoj plazmi pri dozi od 25 mg. U ženki štakora došlo je do povećanja preimplantacijskog gubitka i do rane resorpcije uz marginu izloženosti od 15, 3 odnosno 1,3 puta veću od izloženosti u ljudi (AUC) pri kliničkoj dozi od 25 mg, 200 mg odnosno 300 mg. U mužjaka štakora opaženo je smanjenje proizvodnje sperme i relativne težine testisa nakon primjene avapritiniba pri izloženostima 7 i 30 puta, 1 i 5 puta odnosno 0,6 i 3 puta većim od izloženosti u ljudi pri dozama od 25 mg, 200 mg odnosno 300 mg.

U ispitivanju toksičnosti za embriofetalni razvoj u štakora, avapritinib je pokazao embriotoksične i teratogene učinke (smanjenje fetalne težine i održivosti te povećanje visceralnih i koštanih malformacija). Peroralno primijenjen avapritinib tijekom razdoblja organogeneze bio je teratogen i

embriotoksičan za štakore pri izloženostima približno 31,4, 6,3 i 2,7 puta većim od izloženosti u ljudi (AUC) pri dozi od 25 mg, 200 mg odnosno 300 mg.

Ispitivanja fototoksičnosti

Ispitivanje fototoksičnosti *in vitro* na 3T3 mišjim fibroblastima, kao i ispitivanje fototoksičnosti u pigmentiranih štakora pokazalo je da avapritinib ima blagi potencijal fototoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
kopovidon
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

talk
makrogol 3350
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označivanje (samo za filmom obložene tablete od 100 mg, 200 mg i 300 mg)

šelak glazura 45 % (20 % esterificirana) u etanolu
brilliant blue FCF (E133)
titanijev dioksid (E171)
crni željezov oksid (E172)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračem sigurnim za djecu (polipropilen) sa zaštitnom folijom (indukcijski zavarena folija s pulpom) i sredstvom za sušenje u spremniku.

Svaka kutija sadrži jednu bočicu s 30 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

AYVAKYT 50 mg filmom obložene tablete
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg filmom obložene tablete
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg filmom obložene tablete
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg filmom obložene tablete
EU/1/20/1473/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. rujna 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. srpnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se dodatno potvrdila sigurnost i djelotvornost avapritiniba u liječenju odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om koji imaju D842V PDGFRA mutaciju, nositelj odobrenja treba dostaviti rezultate opservacijskog ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim GIST-om s D842V PDGFRA mutacijom.	Prvo tromjesečje 2027.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA 25 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

AYVAKYT 25 mg filmom obložene tablete
avapritinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg avapritiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.
Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1473/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

AYVAKYT 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE – 25 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

AYVAKYT 25 mg filmom obložene tablete
avapritinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg avapritiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI PRIMJENE LIJEKA)

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.
Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1473/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA 50 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

AYVAKYT 50 mg filmom obložene tablete
avapritinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg avapritiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.
Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1473/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AYVAKYT 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE – 50 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

AYVAKYT 50 mg filmom obložene tablete
avapritinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg avapritiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI PRIMJENE LIJEKA)

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.
Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1473/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA 100 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

AYVAKYT 100 mg filmom obložene tablete
avapritinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg avapritiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.
Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1473/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AYVAKYT 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE – 100 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

AYVAKYT 100 mg filmom obložene tablete
avapritinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg avapritiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI PRIMJENE LIJEKA)

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.
Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1473/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA 200 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

AYVAKYT 200 mg filmom obložene tablete
avapritinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg avapritiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.
Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1473/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AYVAKYT 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE – 200 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

AYVAKYT 200 mg filmom obložene tablete
avapritinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg avapritiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI PRIMJENE LIJEKA)

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.
Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1473/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA 300 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

AYVAKYT 300 mg filmom obložene tablete
avapritinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg avapritiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.
Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1473/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AYVAKYT 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE – 300 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

AYVAKYT 300 mg filmom obložene tablete
avapritinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg avapritiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI PRIMJENE LIJEKA)

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.
Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1473/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

AYVAKYT 25 mg filmom obložene tablete avapritinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je AYVAKYT i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek AYVAKYT
3. Kako uzimati AYVAKYT
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AYVAKYT
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AYVAKYT i za što se koristi

Što je AYVAKYT

AYVAKYT je lijek koji sadrži djelatnu tvar avapritinib.

Za što se AYVAKYT koristi

AYVAKYT se koristi u odraslih za liječenje agresivne sistemske mastocitoze (ASM), sistemske mastocitoze s pridruženom hematološkom neoplazmom (SM-AHN) ili leukemije mastocita (MCL), nakon najmanje jedne sistemske terapije. To su poremećaji u kojima tijelo proizvodi previše mastocita, vrste bijelih krvnih stanica. Simptomi nastaju kada previše mastocita dopiše u različite organe Vašeg tijela, kao što su jetra, koštana srž ili slezena. Ti mastociti također oslobađaju tvari kao što je histamin koji uzrokuju različite opće simptome koje možda imate, kao i oštećenje uključenih organa. ASM, SM-AHN i MCL zajednički se nazivaju uznapredovala sistemska mastocitoza (AdvSM).

AYVAKYT se također koristi za liječenje odraslih s indolentnom sistemskom mastocitozom (ISM) u kojih umjereni do teški simptomi nisu odgovarajuće kontrolirani simptomatskim liječenjem. To je poremećaj u kojemu se u tijelu nalazi mnogo abnormalnih mastocita. Mastociti su bijele krvne stanice odgovorne za alergijske reakcije. Te se stanice mogu nalaziti u bilo kojem tkivu u tijelu, ali često se nalaze u koži, crijevima i koštanoj srži. Ti abnormalni mastociti mogu uzrokovati simptome kao što su jaka alergijska reakcija, proljev, osip i teškoće s razmišljanjem.

Kako AYVAKYT djeluje

AYVAKYT sprječava aktivnost skupine bjelančevina u tijelu koje se zovu kinaze. Mastociti u bolesnika s AdvSM-om i ISM-om obično imaju promjene (mutacije) u genima koji su uključeni u stvaranje specifičnih kinaza povezanih s rastom i širenjem tih stanica.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako AYVAKYT djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek AYVAKYT

Nemojte uzimati AYVAKYT:

- ako ste alergični na avapritinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza:

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek AYVAKYT:

- **ako ste imali vaskularnu aneurizmu** (proširenje i slabljenje stijenke krvnih žila) ili **krvarenje u mozgu** u posljednjih godinu dana
- **ako imate nizak broj trombocita**
- **ako uzimate lijek za razrjeđivanje krvi, kao što je varfarin ili fenprokumon, kako bi se spriječilo stvaranje krvnih ugrušaka.**

Uzimajte ovaj lijek uz poseban oprez:

- Možete razviti simptome kao što su **teška glavobolja, problemi s vidom, jaka pospanost ili teška slabost na jednoj strani tijela (znakovi krvarenja u mozgu)**. Ako se to dogodi, odmah se obratite svom liječniku i privremeno prekinite liječenje. Za bolesnike s AdvSM-om, Vaš će liječnik procijeniti broj trombocita prije nego započnete s liječenjem i nadzirati ih prema potrebi tijekom liječenja avapritinibom.
- U bolesnika s AdvSM-om, liječenje ovim lijekom može dovesti do **povećanog rizika od krvarenja**. Avapritinib može uzrokovati krvarenje u probavnom sustavu, npr. u želucu, rektumu, crijevima ili jetri. Obavijestite svog liječnika ako ste imali ili imate bilo kakvih problema s krvarenjem. Prije nego što počnete uzimati avapritinib, liječnik može odlučiti napraviti krvne pretrage. Odmah potražite liječničku pomoć ako dobijete sljedeće simptome: krv u stolici ili crnu stolicu, bol u želucu, kašalj/povraćanje krvi.
- Također možete razviti **gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (znakovi učinaka na kognitivne (misaone) procese)**. Avapritinib ponekad može promijeniti način na koji razmišljate i kako se sjećate informacija. Obratite se svom liječniku u slučaju da osjetite ove simptome ili u slučaju da član obitelji, njegovatelj ili netko tko vas zna primijeti da ste postali zaboravni ili smeteni.
- Tijekom liječenja ovim lijekom odmah obavijestite svog liječnika **ako vrlo brzo dobijete na težini, razvijete oticanje lica ili udova, imate otežano disanje ili nedostatak zraka**. Ovaj lijek može uzrokovati zadržavanje vode (u bolesnika s AdvSM-om može doći do zadržavanja velike količine tekućine).
- Avapritinib može uzrokovati **abnormalnost srčanog ritma**. Vaš liječnik može provesti pretrage kako bi procijenio te probleme tijekom liječenja avapritinibom. Obavijestite svog liječnika ako osjećate omaglicu, nesvjesticu ili imate abnormalne otkucaje srca dok uzimate ovaj lijek.
- Ako imate AdvSM, mogu Vam se pojaviti **veliki problemi sa želucem i crijevima (proljevi, mučnina i povraćanje)**. Odmah potražite liječničku pomoć ako osjetite ove simptome.
- Možete postati **osjetljiviji na sunce** tijekom uzimanja ovog lijeka. Važno je pokriti područja kože izložena suncu i koristiti sredstvo za zaštitu od sunca s visokim faktorom zaštite (SPF).

Ako imate AdvSM, liječnik će od Vas tražiti da redovito provodite krvne pretrage dok uzimate avapritinib i redovito će Vam mjeriti tjelesnu težinu.

Za više informacija pogledajte dio 4.

Djeca i adolescenti

AYVAKYT nije ispitivan u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Ovaj lijek ne smije se davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i AYVAKYT

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. AYVAKYT može utjecati na način na koji drugi lijekovi djeluju, a neki drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji ovaj lijek djeluje.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego uzmete AYVAKYT ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

Sljedeći lijekovi mogu pojačati učinke avapritiniba i mogu povećati nuspojave:

- boceprevir – koristi se za liječenje hepatitisa C
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir – koriste se za liječenje HIV infekcija/AIDS-a
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – koriste se za liječenje bakterijskih infekcija
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – koriste se za liječenje ozbiljnih gljivičnih infekcija
- konivaptan – koristi se za liječenje niskih razina natrija u krvi (hiponatrijemije)

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinke avapritiniba:

- rifampicin – koristi se za liječenje tuberkuloze (TBC) i nekih drugih bakterijskih infekcija
- karbamazepin, fenitoin, fosfenitoin, primidon, fenobarbital – koriste se za liječenje epilepsije
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) – biljni lijek za liječenje depresije
- bosentan – koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka
- efavirenz i etravirin – koriste se za liječenje HIV infekcija/AIDS-a
- modafinil – koristi se za liječenje poremećaja spavanja
- dabrafenib – koristi se za liječenje određenih vrsta raka
- nafcillin – koristi se za liječenje određenih bakterijskih infekcija
- deksametazon – koristi se za smanjenje upale

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

AYVAKYT s hranom i pićem

Ne smijete piti sok od grejpa ili jesti grejp dok se liječite lijekom AYVAKYT.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Ovaj lijek se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće, osim ako to nije očito potrebno. Izbjegavajte trudnoću dok se liječite ovim lijekom jer on može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućim rizicima uzimanja lijeka AYVAKYT tijekom trudnoće.

Vaš liječnik može provjeriti jeste li trudni prije nego što započnete liječenje ovim lijekom.

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 6 tjedana nakon završetka liječenja. Muškarci s partnericama koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 2 tjedna nakon završetka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom o učinkovitim metodama kontracepcije koje su najbolje za Vas.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojiti. Nije poznato izlučuje li se AYVAKYT u majčino mlijeko. Ne smijete dojiti tijekom liječenja ovim lijekom i još najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu hranjenja Vašeg djeteta tijekom tog vremena.

Plodnost

AYVAKYT može uzrokovati probleme s plodnošću u muškaraca i žena. Ako Vas to brine, obratite se svojem liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

AYVAKYT može uzrokovati simptome koji utječu na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja (pogledajte dio 4.). Stoga AYVAKYT može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako osjetite ove nuspojave, potreban je poseban oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

AYVAKYT sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati AYVAKYT

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koju jačinu lijeka AYVAKYT koristiti

Preporučena doza lijeka AYVAKYT ovisit će o Vašoj bolesti – pogledajte dalje u tekstu. AYVAKYT je dostupan u tabletama različite jačine. Jačine su 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg i 300 mg. Vaš liječnik će Vas savjetovati o jačini i broju tableta koje trebate uzeti:

Liječenje AdvSM-a

Preporučena doza je 200 mg kroz usta jedanput na dan.

Liječenje ISM-a

Preporučena doza je 25 mg kroz usta jedanput na dan.

Ako imate problema s jetrom, liječnik Vam terapiju može započeti nižom dozom lijeka AYVAKYT.

Ako primijetite nuspojave, liječnik Vam može promijeniti dozu, privremeno prekinuti liječenje ili trajno prekinuti liječenje. Nemojte mijenjati dozu ili prestati uzimati AYVAKYT osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Progutajte AYVAKYT tabletu(e) cijelu(e) s čašom vode, na prazan želudac. Nemojte jesti najmanje 2 sata prije i najmanje 1 sat nakon uzimanja lijeka AYVAKYT.

Ako povraćate nakon uzimanja lijeka AYVAKYT, nemojte uzeti dodatnu dozu. Uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme.

Ako uzmete više lijeka AYVAKYT nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite svom liječniku. Možda će Vam trebati medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti AYVAKYT

Ako propustite dozu lijeka AYVAKYT, uzmite je čim se sjetite, osim ako sljedeća doza prema rasporedu treba doći unutar 8 sati. Uzmite sljedeću dozu u redovito vrijeme. Nemojte uzeti dvije doze unutar 8 sati kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave u bolesnika s AdvSM-om

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo što od sljedećeg (pogledajte i dio 2.):

- tešku glavobolju, probleme s vidom, jaku pospanost ili tešku slabost na jednoj strani tijela (znakovi krvarenja u mozgu)
- gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (znakovi kognitivnih učinaka)

Ostale nuspojave u bolesnika s AdvSM-om mogu uključivati

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- promijenjen okus
- gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (kognitivni učinci)
- proljev
- mučnina, dizanje želuca i povraćanje
- promjena boje kose
- oticanje (npr. stopala, gležnja, lica, oka, zglobova)
- umor
- krvne pretrage koje pokazuju nisku razinu trombocita, često povezano s lakim stvaranjem modrica ili krvarenjem
- krvne pretrage koje pokazuju smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija) i bijelih krvnih stanica

Često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- omaglica
- smanjen osjet, obamrlost, trnci ili povećana osjetljivost na bol u rukama i nogama
- krvarenje u mozgu
- povećano stvaranje suza
- krvarenje iz nosa
- nedostatak zraka
- žgaravica
- povećano nakupljanje tekućine u trbuhu
- suhoća koja zahvaća oči, usne, usta i kožu
- zatvor, vjetrovi (flatulencija)
- bol u abdomenu (trbuhu)
- gastrointestinalno krvarenje
- osip
- gubitak kose
- bol
- povećanje tjelesne težine
- promjene u električnoj aktivnosti srca
- modrice
- krvne pretrage koje pokazuju povećano opterećenje jetre i visoku razinu bilirubina, tvari koju proizvodi jetra

Manje česte (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba):

- tekućina oko srca
- crvenilo ili svrbež kože
- nalazi krvi koji pokazuju smanjenu funkciju bubrega

Nuspojave u bolesnika s ISM-om mogu uključivati

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- oticanje ruku i nogu

Često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba):

- teškoće s usnivanjem (nesanica)
- navale crvenila
- crvenilo ili svrbež kože
- oticanje lica
- pretrage krvi koje pokazuju učinak na kosti (povišena vrijednost alkalne fosfataze u krvi).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AYVAKYT

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i vanjskoj kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je bočica oštećena ili ima vidljive znakove otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AYVAKYT sadrži

- Djelatna tvar je avapritinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg avapritiniba.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete sadrži: mikrokristaličnu celulozu, kopovidon, umreženu karmelozunatrij i magnezijev stearat (pogledajte dio 2. „AYVAKYT sadrži natrij”).
 - Ovojnica tablete sadrži: talk, makrogol 3350, poli(vinilni alkohol) i titanijev dioksid (E171).

Kako AYVAKYT izgleda i sadržaj pakiranja

AYVAKYT 25 mg filmom obložene tablete su okrugle, bijele tablete promjera 5 mm, s utisnutom oznakom „BLU” na jednoj strani i „25” na drugoj strani.

AYVAKYT se isporučuje u bočici koja sadrži 30 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži jednu bočicu.

Držite spremnik sa sredstvom za sušenje u bočici.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

AYVAKYT 50 mg filmom obložene tablete avapritinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je AYVAKYT i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek AYVAKYT
3. Kako uzimati AYVAKYT
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AYVAKYT
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AYVAKYT i za što se koristi

Što je AYVAKYT

AYVAKYT je lijek koji sadrži djelatnu tvar avapritinib.

Za što se AYVAKYT koristi

AYVAKYT se koristi u odraslih za liječenje agresivne sistemske mastocitoze (ASM), sistemske mastocitoze s pridruženom hematološkom neoplazmom (SM-AHN) ili leukemije mastocita (MCL), nakon najmanje jedne sistemske terapije. To su poremećaji u kojima tijelo proizvodi previše mastocita, vrste bijelih krvnih stanica. Simptomi nastaju kada previše mastocita dospije u različite organe Vašeg tijela, kao što su jetra, koštana srž ili slezena. Ti mastociti također oslobađaju tvari kao što je histamin koji uzrokuju različite opće simptome koje možda imate, kao i oštećenje uključenih organa. ASM, SM-AHN i MCL zajednički se nazivaju uznapredovala sistemska mastocitoza (AdvSM).

Kako AYVAKYT djeluje

AYVAKYT sprječava aktivnost skupine bjelančevina u tijelu, koje se zovu kinaze. Mastociti u bolesnika s AdvSM-om obično imaju promjene (mutacije) u genima koji su uključeni u stvaranje specifičnih kinaza povezanih s rastom i širenjem tih stanica.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako AYVAKYT djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek AYVAKYT

Nemojte uzimati AYVAKYT:

- ako ste alergični na avapritinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza:

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek AYVAKYT:

- **ako ste imali vaskularnu aneurizmu** (proširenje i slabljenje stijenke krvnih žila) ili **krvarenje u mozgu** u posljednjih godinu dana.
- **ako imate nizak broj trombocita**
- **ako uzimate lijek za razrjeđivanje krvi, kao što je varfarin ili fenprokumon, kako bi se spriječilo stvaranje krvnih ugrušaka.**

Uzimajte ovaj lijek uz poseban oprez:

- Možete razviti simptome kao što su **teška glavobolja, problemi s vidom, jaka pospanost ili teška slabost na jednoj strani tijela (znakovi krvarenja u mozgu)**. Ako se to dogodi, odmah se obratite svom liječniku i privremeno prekinite liječenje. Za bolesnike s AdvSM-om, Vaš će liječnik procijeniti broj trombocita prije nego započnete s liječenjem i nadzirati ih prema potrebi tijekom liječenja lijekom avapritinibom.
- Liječenje ovim lijekom može dovesti do **povećanog rizika od krvarenja**. Avapritinib može uzrokovati krvarenje u probavnom sustavu, npr. u želucu, rektumu, crijevima ili jetri. Obavijestite svog liječnika ako ste imali ili imate bilo kakvih problema s krvarenjem. Prije nego počnete uzimati avapritinib, liječnik može odlučiti napraviti krvne pretrage. Odmah potražite liječničku pomoć ako dobijete sljedeće simptome: krv u stolici ili crnu stolicu, bol u želucu, kašalj/povraćanje krvi.
- Također možete razviti **gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (znakovi učinaka na kognitivne (misaone) procese)**. Avapritinib ponekad može promijeniti način na koji razmišljate i kako se sjećate informacija. Obratite se svom liječniku u slučaju da osjetite ove simptome ili u slučaju da član obitelji, njegovatelj ili netko tko vas zna primijeti da ste postali zaboravni ili smeteni.
- Tijekom liječenja ovim lijekom odmah obavijestite svog liječnika **ako vrlo brzo dobijete na težini, razvijete oticanje lica ili udova, imate otežano disanje ili nedostatak zraka**. Ovaj lijek može uzrokovati zadržavanje vode (zadržavanje velike količine tekućine).
- Avapritinib može uzrokovati **abnormalnost srčanog ritma**. Vaš liječnik može provesti pretrage kako bi procijenio te probleme tijekom liječenja avapritinibom. Obavijestite svog liječnika ako osjećate omaglicu, nesvjesticu ili imate abnormalne otkucaje srca dok uzimate ovaj lijek.
- Mogu Vam se pojaviti **veliki problemi sa želucem i crijevima (proljevi, mučnina i povraćanje)**. Odmah potražite liječničku pomoć ako osjetite ove simptome.
- Možete postati **osjetljiviji na sunce** tijekom uzimanja ovog lijeka. Važno je pokriti područja kože izložena suncu i koristiti sredstvo za zaštitu od sunca s visokim faktorom zaštite (SPF).

Liječnik će od Vas zatražiti da redovito provodite krvne pretrage dok uzimate avapritinib. Također će Vam se redovito mjeriti tjelesna težina.

Za više informacija pogledajte dio 4.

Djeca i adolescenti

AYVAKYT nije ispitivan u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Ovaj lijek ne smije se davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i AYVAKYT

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. AYVAKYT može utjecati na način na koji drugi lijekovi djeluju, a neki drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji ovaj lijek djeluje.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego uzmete AYVAKYT ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

Sljedeći lijekovi mogu pojačati učinke avapritiniba i mogu povećati nuspojave:

- boceprevir – koristi se za liječenje hepatitisa C
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir – koriste se za liječenje HIV infekcija/AIDS-a
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – koriste se za liječenje bakterijskih infekcija
- itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – koriste se za liječenje ozbiljnih gljivičnih infekcija
- konivaptan – koristi se za liječenje niskih razina natrija u krvi (hiponatrijemije)

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinke avapritiniba:

- rifampicin – koristi se za liječenje tuberkuloze (TBC) i nekih drugih bakterijskih infekcija
- karbamazepin, fenitoin, fosfenitoin, primidon, fenobarbital – koriste se za liječenje epilepsije
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) – biljni lijek za liječenje depresije
- bosentan – koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka
- efavirenz i etravirin – koriste se za liječenje HIV infekcija/AIDS-a
- modafinil – koristi se za liječenje poremećaja spavanja
- dabrafenib – koristi se za liječenje određenih vrsta raka
- nafcillin – koristi se za liječenje određenih bakterijskih infekcija
- deksametazon – koristi se za smanjenje upale

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

AYVAKYT s hranom i pićem

Ne smijete piti sok od grejpa ili jesti grejp dok se liječite lijekom AYVAKYT.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Ovaj lijek se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće, osim ako to nije očito potrebno. Izbjegavajte trudnoću dok se liječite ovim lijekom jer on može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućim rizicima uzimanja lijeka AYVAKYT tijekom trudnoće.

Vaš liječnik može provjeriti jeste li trudni prije nego što započnete liječenje ovim lijekom.

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 6 tjedana nakon završetka liječenja. Muškarci s partnericama koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 2 tjedna nakon završetka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom o učinkovitim metodama kontracepcije koje su najbolje za Vas.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojiti. Nije poznato izlučuje li se AYVAKYT u majčino mlijeko. Ne smijete dojiti tijekom liječenja ovim lijekom i još najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu hranjenja Vašeg djeteta tijekom tog vremena.

Plodnost

AYVAKYT može uzrokovati probleme s plodnošću u muškaraca i žena. Ako Vas to brine, obratite se svojem liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

AYVAKYT može uzrokovati simptome koji utječu na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja (pogledajte dio 4.). Stoga AYVAKYT može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako osjetite ove nuspojave, potreban je poseban oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

AYVAKYT sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati AYVAKYT

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koju jačinu lijeka AYVAKYT koristiti

Preporučena doza lijeka AYVAKYT ovisit će o Vašoj bolesti – pogledajte dalje u tekstu. AYVAKYT je dostupan u tabletama različite jačine. Jačine su 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg i 300 mg. Vaš liječnik će Vas savjetovati o jačini i broju tableta koje trebate uzeti:

Liječenje AdvSM-a

Preporučena doza je 200 mg kroz usta jedanput na dan.

Ako imate problema s jetrom, liječnik Vam terapiju može započeti nižom dozom lijeka AYVAKYT.

Ako primijetite nuspojave, liječnik Vam može promijeniti dozu, privremeno prekinuti liječenje ili trajno prekinuti liječenje. Nemojte mijenjati dozu ili prestati uzimati AYVAKYT osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Progutajte AYVAKYT tabletu(e) cijelu(e) s čašom vode, na prazan želudac. Nemojte jesti najmanje 2 sata prije i najmanje 1 sat nakon uzimanja lijeka AYVAKYT.

Ako povraćate nakon uzimanja lijeka AYVAKYT, nemojte uzeti dodatnu dozu. Uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme.

Ako uzmete više lijeka AYVAKYT nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite svom liječniku. Možda će Vam trebati medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti AYVAKYT

Ako propustite dozu lijeka AYVAKYT, uzmite je čim se sjetite, osim ako sljedeća doza prema rasporedu treba doći unutar 8 sati. Uzmite sljedeću dozu u redovito vrijeme.

Nemojte uzeti dvije doze unutar 8 sati kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo što od sljedećeg (pogledajte i dio 2.):

- tešku glavobolju, probleme s vidom, jaku pospanost ili tešku slabost na jednoj strani tijela (znakovi krvarenja u mozgu)
- gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (znakovi kognitivnih učinaka)

Ostale nuspojave mogu uključiti

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- promijenjen okus
- gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (kognitivni učinci)
- proljev
- mučnina, dizanje želuca i povraćanje
- promjena boje kose
- oticanje (npr. stopala, gležnja, lica, oka, zglobova)
- umor
- krvne pretrage koje pokazuju nisku razinu trombocita, često povezano s lakim stvaranjem modrica ili krvarenjem
- krvne pretrage koje pokazuju smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija) i bijelih krvnih stanica

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- omaglica
- smanjen osjet, obamrlost, trnci ili povećana osjetljivost na bol u rukama i nogama
- krvarenje u mozgu
- povećano stvaranje suza
- krvarenje iz nosa
- nedostatak zraka
- žgaravica
- povećano nakupljanje tekućine u trbuhu
- suhoća koja zahvaća oči, usne, usta i kožu
- zatvor, vjetrovi (flatulencija)
- bol u abdomenu (trbuhu)
- gastrointestinalno krvarenje
- osip
- gubitak kose
- bol
- povećanje tjelesne težine
- promjene u električnoj aktivnosti srca
- modrice
- krvne pretrage koje pokazuju povećano opterećenje jetre i visoku razinu bilirubina, tvari koju proizvodi jetra

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- tekućina oko srca
- crvenilo ili svrbež kože
- nalazi krvi koji pokazuju smanjenu funkciju bubrega

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AYVAKYT

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i vanjskoj kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je bočica oštećena ili ima vidljive znakove otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AYVAKYT sadrži

- Djelatna tvar je avapritinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg avapritiniba.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete sadrži: mikrokristaličnu celulozu, kopovidon, umreženu karmelozunatrij i magnezijev stearat (pogledajte dio 2. „AYVAKYT sadrži natrij”).
 - Ovojnica tablete sadrži: talk, makrogol 3350, poli(vinilni alkohol) i titanijev dioksid (E171).

Kako AYVAKYT izgleda i sadržaj pakiranja

AYVAKYT 50 mg filmom obložene tablete su okrugle, bijele tablete promjera 6 mm, s utisnutom oznakom „BLU” na jednoj strani i „50” na drugoj strani.

AYVAKYT se isporučuje u bočici koja sadrži 30 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži jednu bočicu.

Držite spremnik sa sredstvom za sušenje u bočici.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

AYVAKYT 100 mg filmom obložene tablete avapritinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je AYVAKYT i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek AYVAKYT
3. Kako uzimati AYVAKYT
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AYVAKYT
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AYVAKYT i za što se koristi

Što je AYVAKYT

AYVAKYT je lijek koji sadrži djelatnu tvar avapritinib.

Za što se AYVAKYT koristi

AYVAKYT se koristi u odraslih za liječenje:

- jedne vrste raka probavnog trakta koji se naziva gastrointestinalni stromalni tumor (GIST), kada se ne može liječiti kirurškim zahvatom (neoperabilan) ili se proširio na druge dijelove tijela (metastatski) i koji ima specifičnu mutaciju (D842V) u genu za protein kinazu alfa receptora faktora rasta koji potiče od trombocita (PDGFRA)
- agresivne sistemske mastocitoze (ASM), sistemske mastocitoze s pridruženom hematološkom neoplazmom (SM-AHN) ili leukemije mastocita (MCL), nakon najmanje jedne sistemske terapije. To su poremećaji u kojima tijelo proizvodi previše mastocita, vrste bijelih krvnih stanica. Simptomi nastaju kada previše mastocita dospije u različite organe Vašeg tijela, kao što su jetra, koštana srž ili slezena. Ti mastociti također oslobađaju tvari kao što je histamin koji uzrokuju različite opće simptome koje možda imate, kao i oštećenje uključenih organa. ASM, SM-AHN i MCL zajednički se nazivaju uznapredovala sistemska mastocitoza (AdvSM).

Kako AYVAKYT djeluje

AYVAKYT sprječava aktivnost skupine bjelančevina u tijelu, koje se zovu kinaze. Mastociti u bolesnika s AdvSM-om ili stanice koje tvore rak obično imaju promjene (mutacije) u genima koji su uključeni u stvaranje specifičnih kinaza povezanih s rastom i širenjem tih stanica.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako AYVAKYT djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek AYVAKYT

Nemojte uzimati AYVAKYT:

- ako ste alergični na avapritinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza:

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek AYVAKYT:

- **ako ste imali aneurizmu** (proširenje i slabljenje stijenke krvnih žila) ili **krvarenje u mozgu** u posljednjih godinu dana.
- **ako imate nizak broj trombocita**
- **ako uzimate lijek za razrjeđivanje krvi**, kao što je varfarin ili fenprokumon, kako bi se spriječilo stvaranje krvnih ugrušaka.

Uzimajte ovaj lijek uz poseban oprez:

- Možete razviti simptome kao što su **teška glavobolja, problemi s vidom, jaka pospanost ili teška slabost na jednoj strani tijela (znakovi krvarenja u mozgu)**. Ako se to dogodi, odmah se obratite svom liječniku i privremeno prekinite liječenje. Za bolesnike s AdvSM-om, Vaš će liječnik procijeniti broj trombocita prije nego započnete s liječenjem i nadzirati ih prema potrebi tijekom liječenja avapritinibom.
- Liječenje ovim lijekom može dovesti do **povećanog rizika od krvarenja**. Avapritinib može uzrokovati krvarenje u probavnom sustavu, npr. u želucu, rektumu ili crijevima. U bolesnika s GIST-om, avapritinib također može uzrokovati krvarenje u jetri, kao i krvarenje tumora. Obavijestite svog liječnika ako ste imali ili imate bilo kakvih problema s krvarenjem. Prije nego počnete uzimati avapritinib, liječnik može odlučiti napraviti krvne pretrage. Odmah potražite liječničku pomoć ako dobijete sljedeće simptome: krv u stolici ili crnu stolicu, bol u želucu, kašalj/povraćanje krvi.
- Također možete razviti **gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (znakovi učinaka na kognitivne (misaone) procese)**. Avapritinib ponekad može promijeniti način na koji razmišljate i kako se sjećate informacija. Obratite se svom liječniku u slučaju da osjetite ove simptome ili u slučaju da član obitelji, njegovatelj ili netko tko vas zna primijeti da ste postali zaboravni ili smeteni.
- Tijekom liječenja ovim lijekom odmah obavijestite svog liječnika **ako vrlo brzo dobijete na težini, razvijete oticanje lica ili udova, imate otežano disanje ili nedostatak zraka**. Ovaj lijek može uzrokovati zadržavanje vode (zadržavanje velike količine tekućine).
- Avapritinib može uzrokovati **abnormalnost srčanog ritma**. Vaš liječnik može provesti pretrage kako bi procijenio te probleme tijekom liječenja avapritinibom. Obavijestite svog liječnika ako osjećate omaglicu, nesvjesticu ili imate abnormalne otkucaje srca dok uzimate ovaj lijek.
- Mogu Vam se pojaviti **veliki problemi sa želucem i crijevima (proljev, mučnina i povraćanje)**. Odmah potražite liječničku pomoć ako osjetite ove simptome.
- Možete postati **osjetljiviji na sunce** tijekom uzimanja ovog lijeka. Važno je pokriti područja kože izložena suncu i koristiti sredstvo za zaštitu od sunca s visokim faktorom zaštite (SPF).

Liječnik će od Vas zatražiti da redovito provodite krvne pretrage dok uzimate avapritinib. Također će Vam se redovito mjeriti tjelesna težina.

Za više informacija pogledajte dio 4.

Djeca i adolescenti

AYVAKYT nije ispitivan u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Ovaj lijek ne smije se davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i AYVAKYT

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. AYVAKYT može utjecati na način na koji drugi lijekovi djeluju, a neki drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji ovaj lijek djeluje.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego uzmete AYVAKYT ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

Sljedeći lijekovi mogu pojačati učinke avapritiniba i mogu povećati nuspojave:

- boceprevir – koristi se za liječenje hepatitisa C
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir – koriste se za liječenje HIV infekcija/AIDS-a
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – koriste se za liječenje bakterijskih infekcija
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – koriste se za liječenje ozbiljnih gljivičnih infekcija
- konivaptan – koristi se za liječenje niskih razina natrija u krvi (hiponatrijemije)

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinke avapritiniba:

- rifampicin – koristi se za liječenje tuberkuloze (TBC) i nekih drugih bakterijskih infekcija
- karbamazepin, fenitoin, fosfenitoin, primidon, fenobarbital – koriste se za liječenje epilepsije
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) – biljni lijek za liječenje depresije
- bosentan – koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka
- efavirenz i etravirin – koriste se za liječenje HIV infekcija/AIDS-a
- modafinil – koristi se za liječenje poremećaja spavanja
- dabrafenib – koristi se za liječenje određenih vrsta raka
- nafcillin – koristi se za liječenje određenih bakterijskih infekcija
- deksametazon – koristi se za smanjenje upale

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

AYVAKYT s hranom i pićem

Ne smijete piti sok od grejpa ili jesti grejp dok se liječite lijekom AYVAKYT.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Ovaj lijek se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće, osim ako to nije očito potrebno. Izbjegavajte trudnoću dok se liječite ovim lijekom jer on može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućim rizicima uzimanja lijeka AYVAKYT tijekom trudnoće.

Vaš liječnik može provjeriti jeste li trudni prije nego što započnete liječenje ovim lijekom.

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 6 tjedana nakon završetka liječenja. Muškarci s partnericama koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 2 tjedna nakon završetka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom o učinkovitim metodama kontracepcije koje su najbolje za Vas.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojiti. Nije poznato izlučuje li se AYVAKYT u majčino mlijeko. Ne smijete dojiti tijekom liječenja ovim lijekom i još najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu hranjenja Vašeg djeteta tijekom tog vremena.

Plodnost

AYVAKYT može uzrokovati probleme s plodnošću u muškaraca i žena. Ako Vas to brine, obratite se svojem liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

AYVAKYT može uzrokovati simptome koji utječu na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja (pogledajte dio 4.). Stoga AYVAKYT može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako osjetite ove nuspojave, potreban je poseban oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

AYVAKYT sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati AYVAKYT

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koju jačinu lijeka AYVAKYT koristiti

Preporučena doza lijeka AYVAKYT ovisit će o Vašoj bolesti – pogledajte dalje u tekstu. AYVAKYT je dostupan u tabletama različite jačine. Jačine su 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg i 300 mg. Vaš liječnik će Vas savjetovati o jačini i broju tableta koje trebate uzeti:

Liječenje GIST-a

Preporučena doza je 300 mg kroz usta jedanput na dan.

Liječenje AdvSM-a

Preporučena doza je 200 mg kroz usta jedanput na dan.

Ako imate problema s jetrom, liječnik Vam terapiju može započeti nižom dozom lijeka AYVAKYT.

Ako primijetite nuspojave, liječnik Vam može promijeniti dozu, privremeno prekinuti liječenje ili trajno prekinuti liječenje. Nemojte mijenjati dozu ili prestati uzimati AYVAKYT osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Progutajte AYVAKYT tabletu(e) cijelu(e) s čašom vode, na prazan želudac. Nemojte jesti najmanje 2 sata prije i najmanje 1 sat nakon uzimanja lijeka AYVAKYT.

Ako povraćate nakon uzimanja lijeka AYVAKYT, nemojte uzeti dodatnu dozu. Uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme.

Ako uzmete više lijeka AYVAKYT nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite svom liječniku. Možda će Vam trebati medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti AYVAKYT

Ako propustite dozu lijeka AYVAKYT, uzmite je čim se sjetite, osim ako sljedeća doza prema rasporedu treba doći unutar 8 sati. Uzmite sljedeću dozu u redovito vrijeme. Nemojte uzeti dvije doze unutar 8 sati kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo što od sljedećeg (pogledajte i dio 2.):

- tešku glavobolju, probleme s vidom, jaku pospanost ili tešku slabost na jednoj strani tijela (znakovi krvarenja u mozgu)
- gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (znakovi kognitivnih učinaka)

Ostale nuspojave u bolesnika s GIST-om mogu uključiti:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjen apetit
- gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (kognitivni učinci)
- omaglica
- promijenjen okus
- povećano stvaranje suza
- bol u abdomenu (trbuhu)
- mučnina, dizanje želuca i povraćanje
- proljev
- suhoća koja zahvaća oči, usne, usta i kožu
- žgaravica
- promjena boje kose
- osip
- oticanje (npr. stopala, gležnja, lica, oka, zglobova)
- umor
- krvne pretrage koje pokazuju smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija) i bijelih krvnih stanica
- krvne pretrage koje pokazuju povećano opterećenje jetre i visoke razine bilirubina, tvari koju proizvodi jetra

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- crveno ili bolno oko, zamagljen vid
- dehidracija
- niski albumin u krvi
- depresija
- tjeskoba
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- krvarenje u mozgu
- smanjen osjet, obamrlost, trnci ili povećana osjetljivost na bol u rukama i nogama
- osjećaj slabosti ili neuobičajena pospanost
- poremećaj govora ili promuklost
- poremećaj kretanja
- glavobolja
- nevoljno drhtanje (tremor)
- krvarenje u oku
- povećana osjetljivost na svjetlost
- povišen krvni tlak
- nedostatak zraka
- začepljen nos
- kašalj uključujući produktivni kašalj
- gastrointestinalno krvarenje
- povećano nakupljanje tekućine u trbuhu
- zatvor, vjetrovi (flatulencija)
- otežano gutanje
- bolna usta, usne ili jezik, gljivična infekcija kandidom
- povećana proizvodnja sline
- crvenilo ili svrbež kože
- promjena boje kože
- gubitak kose
- bol
- grčevi u mišićima
- krv u mokraći
- vrućica ili osjećaj opće nelagode- promjene u električnoj aktivnosti srca
- povećanje ili gubitak tjelesne težine

- krvne pretrage koje pokazuju nisku razinu trombocita, često povezano s lakim stvaranjem modrica ili krvarenjem
- krvne pretrage koje pokazuju promijenjene količine minerala u krvi
- krvne pretrage koje pokazuju smanjenu funkciju bubrega
- krvne pretrage koje pokazuju pojačanu razgradnju mišića

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- krvarenje tumora
- tekućina oko srca
- krvarenje u jetri

Ostale nuspojave u bolesnika s AdvSM-om mogu uključiti

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- promijenjen okus
- gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (kognitivni učinci)
- proljev
- mučnina, dizanje želuca i povraćanje
- promjena boje kose
- oticanje (npr. stopala, gležnja, lica, oka, zglobova)
- umor
- krvne pretrage koje pokazuju nisku razinu trombocita, često povezano s lakim stvaranjem modrica ili krvarenjem
- krvne pretrage koje pokazuju smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija) i bijelih krvnih stanica

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- omaglica
- smanjen osjet, obamrlost, trnci ili povećana osjetljivost na bol u rukama i nogama
- krvarenje u mozgu
- povećano stvaranje suza
- krvarenje iz nosa
- nedostatak zraka
- žgaravica
- povećano nakupljanje tekućine u trbuhu
- suhoća koja zahvaća oči, usne, usta i kožu
- zatvor, vjetrovi (flatulencija)
- bol u abdomenu (trbuhu)
- gastrointestinalno krvarenje
- osip
- gubitak kose
- bol
- povećanje tjelesne težine
- promjene u električnoj aktivnosti srca
- modrice
- krvne pretrage koje pokazuju povećano opterećenje jetre i visoku razinu bilirubina, tvari koju proizvodi jetra

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- tekućina oko srca
- crvenilo ili svrbež kože
- nalazi krvi koji pokazuju smanjenu funkciju bubrega

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AYVAKYT

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i vanjskoj kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je bočica oštećena ili ima vidljive znakove otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AYVAKYT sadrži

- Djelatna tvar je avapritinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg avapritiniba.
- Drugi sastojci su (pogledajte dio 2. „AYVAKYT sadrži natrij”):
 - Jezgra tablete sadrži: mikrokristaličnu celulozu, kopovidon, umreženu karmelozunatrij i magnezijev stearat.
 - Ovojnica tablete sadrži: talk, makrogol 3350, poli(vinilni alkohol) i titanijev dioksid (E171).
 - Tinta za označavanje sadrži: šelak glazuru 45 % (20 % esterificiranu) u etanolu, *brilliant blue* FCF (E133), titanijev dioksid (E171), crni željezov oksid (E172) i propilenglikol.

Kako AYVAKYT izgleda i sadržaj pakiranja

AYVAKYT 100 mg filmom obložene tablete su okrugle, bijele tablete promjera 9 mm, s oznakom „BLU” na jednoj strani i „100” na drugoj strani, otisnuto plavom tintom.

AYVAKYT se isporučuje u bočici koja sadrži 30 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži jednu bočicu.

Držite spremnik sa sredstvom za sušenje u bočici.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva,

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

**Luxembourg/Luxemburg, Magyarország,
Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska,
Portugal, România, Slovenija, Slovenská
republika, Suomi/Finland, Sverige**
Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

AYVAKYT 200 mg filmom obložene tablete avapritinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je AYVAKYT i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek AYVAKYT
3. Kako uzimati AYVAKYT
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AYVAKYT
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AYVAKYT i za što se koristi

Što je AYVAKYT

AYVAKYT je lijek koji sadrži djelatnu tvar avapritinib.

Za što se AYVAKYT koristi

AYVAKYT se koristi u odraslih za liječenje

- jedne vrste raka probavnog trakta koji se naziva gastrointestinalni stromalni tumor (GIST), kada se ne može liječiti kirurškim zahvatom (neoperabilan) ili se proširio na druge dijelove tijela (metastatski) i koji ima specifičnu mutaciju (D842V) u genu za protein kinazu alfa receptora faktora rasta koji potiče od trombocita (PDGFRA).
- agresivne sistemske mastocitoze (ASM), sistemske mastocitoze s pridruženom hematološkom neoplazmom (SM-AHN) ili leukemije mastocita (MCL), nakon najmanje jedne sistemske terapije. To su poremećaji u kojima tijelo proizvodi previše mastocita, vrste bijelih krvnih stanica. Simptomi nastaju kada previše mastocita dospije u različite organe Vašeg tijela, kao što su jetra, koštana srž ili slezena. Ti mastociti također oslobađaju tvari kao što je histamin koji uzrokuju različite opće simptome koje možda imate, kao i oštećenje uključenih organa. ASM, SM-AHN i MCL zajednički se nazivaju uznapredovala sistemska mastocitoza (AdvSM).

Kako AYVAKYT djeluje

AYVAKYT sprječava aktivnost skupine bjelančevina u tijelu koje se zovu kinaze. Mastociti u bolesnika s AdvSM-om ili stanice koje tvore rak obično imaju promjene (mutacije) u genima koji su uključeni u stvaranje specifičnih kinaza povezanih s rastom i širenjem tih stanica.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako AYVAKYT djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek AYVAKYT

Nemojte uzimati AYVAKYT:

- ako ste alergični na avapritinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek AYVAKYT:

- **ako ste imali aneurizmu** (proširenje i slabljenje stijenke krvnih žila) ili **krvarenje u mozgu** u posljednjih godinu dana.
- **ako imate nizak broj trombocita**
- **ako uzimate lijek za razrjeđivanje krvi, kao što je varfarin ili fenprokumon, kako bi se spriječilo stvaranje krvnih ugrušaka.**

Uzimajte ovaj lijek uz poseban oprez:

- Možete razviti simptome kao što su **teška glavobolja, problemi s vidom, jaka pospanost ili teška slabost na jednoj strani tijela (znakovi krvarenja u mozgu)**. Ako se to dogodi, odmah se obratite svom liječniku i privremeno prekinite liječenje. Za bolesnike s AdvSM-om, Vaš će liječnik procijeniti broj trombocita prije nego započnete s liječenjem i nadzirati ih prema potrebi tijekom liječenja avapritinibom.
- Liječenje ovim lijekom može dovesti do **povećanog rizika od krvarenja**. Avapritinib može uzrokovati krvarenje u probavnom sustavu, npr. u želucu, rektumu ili crijevima. U bolesnika s GIST-om, avapritinib također može uzrokovati krvarenje u jetri, kao i krvarenje tumora. Obavijestite svog liječnika ako ste imali ili imate bilo kakvih problema s krvarenjem. Prije nego počnete uzimati avapritinib, liječnik može odlučiti napraviti krvne pretrage. Odmah potražite liječničku pomoć ako dobijete sljedeće simptome: krv u stolici ili crnu stolicu, bol u želucu, kašalj/povraćanje krvi.
- Također možete razviti **gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (znakovi učinaka na kognitivne (misaone) procese)**. Avapritinib ponekad može promijeniti način na koji razmišljate i kako se sjećate informacija. Obratite se svom liječniku u slučaju da osjetite ove simptome ili u slučaju da član obitelji, njegovatelj ili netko tko vas zna primijeti da ste postali zaboravni ili smeteni.
- Tijekom liječenja ovim lijekom odmah obavijestite svog liječnika **ako vrlo brzo dobijete na težini, razvijete oticanje lica ili udova, imate otežano disanje ili nedostatak zraka**. Ovaj lijek može uzrokovati zadržavanje vode (zadržavanje velike količine tekućine).
- Avapritinib može uzrokovati **abnormalnost srčanog ritma**. Vaš liječnik može provesti pretrage kako bi procijenio te probleme tijekom liječenja avapritinibom. Obavijestite svog liječnika ako osjećate omaglicu, nesvjesticu ili imate abnormalne otkucaje srca dok uzimate ovaj lijek.
- Mogu Vam se pojaviti **veliki problemi sa želucem i crijevima (proljev, mučnina i povraćanje)**. Odmah potražite liječničku pomoć ako osjetite ove simptome.
- Možete postati **osjetljiviji na sunce** tijekom uzimanja ovog lijeka. Važno je pokriti područja kože izložena suncu i koristiti sredstvo za zaštitu od sunca s visokim faktorom zaštite (SPF).

Liječnik će od Vas zatražiti da redovito provodite krvne pretrage dok uzimate avapritinib. Također će Vam se redovito mjeriti tjelesna težina.

Za više informacija pogledajte dio 4.

Djeca i adolescenti

AYVAKYT nije ispitivan u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Ovaj lijek ne smije se davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i AYVAKYT

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. AYVAKYT može utjecati na način na koji drugi lijekovi djeluju, a neki drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji ovaj lijek djeluje.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego uzmete AYVAKYT ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

Sljedeći lijekovi mogu pojačati učinke avapritiniba i mogu povećati nuspojave:

- boceprevir – koristi se za liječenje hepatitisa C
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir – koriste se za liječenje HIV infekcija/AIDS-a
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – koriste se za liječenje bakterijskih infekcija
- itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – koriste se za liječenje ozbiljnih gljivičnih infekcija
- konivaptan – koristi se za liječenje niskih razina natrija u krvi (hiponatrijemije)

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinke avapritiniba:

- rifampicin – koristi se za liječenje tuberkuloze (TBC) i nekih drugih bakterijskih infekcija
- karbamazepin, fenitoin, fosfenitoin, primidon, fenobarbital – koriste se za liječenje epilepsije
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) – biljni lijek za liječenje depresije
- bosentan – koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka
- efavirenz i etravirin – koriste se za liječenje HIV infekcija/AIDS-a
- modafinil – koristi se za liječenje poremećaja spavanja
- dabrafenib – koristi se za liječenje određenih vrsta raka
- nafcillin – koristi se za liječenje određenih bakterijskih infekcija
- deksametazon – koristi se za smanjenje upale

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

AYVAKYT s hranom i pićem

Ne smijete piti sok od grejpa ili jesti grejp dok se liječite lijekom AYVAKYT.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Ovaj lijek se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće, osim ako to nije očito potrebno. Izbjegavajte trudnoću dok se liječite ovim lijekom jer on može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućim rizicima uzimanja lijeka AYVAKYT tijekom trudnoće.

Vaš liječnik može provjeriti jeste li trudni prije nego što započnete liječenje ovim lijekom.

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 6 tjedana nakon završetka liječenja. Muškarci s partnericama koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 2 tjedna nakon završetka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom o učinkovitim metodama kontracepcije koje su najbolje za Vas.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojit. Nije poznato izlučuje li se AYVAKYT u majčino mlijeko. Ne smijete dojit tijekom liječenja ovim lijekom i još najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu hranjenja Vašeg djeteta tijekom tog vremena.

Plodnost

AYVAKYT može uzrokovati probleme s plodnošću u muškaraca i žena. Ako Vas to brine, obratite se svojem liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

AYVAKYT može uzrokovati simptome koji utječu na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja (pogledajte dio 4.). Stoga AYVAKYT može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako osjetite ove nuspojave, potreban je poseban oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

AYVAKYT sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati AYVAKYT

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koju jačinu lijeka AYVAKYT koristiti

Preporučena doza lijeka AYVAKYT ovisit će o Vašoj bolesti – pogledajte dalje u tekstu. AYVAKYT je dostupan u tabletama različite jačine. Jačine su 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg i 300 mg. Vaš liječnik će Vas savjetovati o jačini i broju tableta koje trebate uzeti:

Liječenje GIST-a

Preporučena doza je 300 mg kroz usta jedanput na dan.

Liječenje AdvSM-a

Preporučena doza je 200 mg kroz usta jedanput na dan.

Ako imate problema s jetrom, liječnik Vam terapiju može započeti nižom dozom lijeka AYVAKYT.

Ako primijetite nuspojave, liječnik Vam može promijeniti dozu, privremeno prekinuti liječenje ili trajno prekinuti liječenje. Nemojte mijenjati dozu ili prestati uzimati AYVAKYT osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Progutajte AYVAKYT tabletu(e) cijelu(e) s čašom vode, na prazan želudac. Nemojte jesti najmanje 2 sata prije i najmanje 1 sat nakon uzimanja lijeka AYVAKYT.

Ako povraćate nakon uzimanja lijeka AYVAKYT, nemojte uzeti dodatnu dozu. Uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme.

Ako uzmete više lijeka AYVAKYT nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite svom liječniku. Možda će Vam trebati medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti AYVAKYT

Ako propustite dozu lijeka AYVAKYT, uzmite je čim se sjetite, osim ako sljedeća doza prema rasporedu treba doći unutar 8 sati. Uzmite sljedeću dozu u redovito vrijeme. Nemojte uzeti dvije doze unutar 8 sati kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo što od sljedećeg (pogledajte i dio 2.):

- tešku glavobolju, probleme s vidom, jaku pospanost ili tešku slabost na jednoj strani tijela (znakovi krvarenja u mozgu)
- gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (znakovi kognitivnih učinaka)

Ostale nuspojave u bolesnika s GIST-om mogu uključiti:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjen apetit
- gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (kognitivni učinci)
- omaglica
- promijenjen okus
- povećano stvaranje suza
- bol u abdomenu (trbuhu)
- mučnina, dizanje želuca i povraćanje
- proljev
- suhoća koja zahvaća oči, usne, usta i kožu
- žgaravica
- promjena boje kose
- osip
- oticanje (npr. stopala, gležnja, lica, oka, zglobova)
- umor
- krvne pretrage koje pokazuju smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija) i bijelih krvnih stanica
- krvne pretrage koje pokazuju povećano opterećenje jetre i visoke razine bilirubina, tvari koju proizvodi jetra

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- crveno ili bolno oko, zamagljen vid
- dehidracija
- niski albumin u krvi
- depresija
- tjeskoba
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- krvarenje u mozgu
- smanjen osjet, obamlost, trnci ili povećana osjetljivost na bol u rukama i nogama
- osjećaj slabosti ili neuobičajena pospanost
- poremećaj govora ili promuklost
- poremećaj kretanja
- glavobolja
- nevoljno drhtanje (tremor)
- krvarenje u oku
- povećana osjetljivost na svjetlost
- povišen krvni tlak
- nedostatak zraka
- začepljen nos
- kašalj uključujući produktivni kašalj
- gastrointestinalno krvarenje
- povećano nakupljanje tekućine u trbuhu
- zatvor, vjetrovi (flatulencija)
- otežano gutanje

- bolna usta, usne ili jezik, gljivična infekcija kandidom
- povećana proizvodnja sline
- crvenilo ili svrbež kože
- promjena boje kože
- gubitak kose
- bol
- grčevi u mišićima
- krv u mokraći
- vrućica ili osjećaj opće nelagode
- promjene u električnoj aktivnosti srca
- povećanje ili gubitak tjelesne težine
- krvne pretrage koje pokazuju promijenjene količine minerala u krvi
- krvne pretrage koje pokazuju smanjenu funkciju bubrega
- krvne pretrage koje pokazuju pojačanu razgradnju mišića

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- krvarenje tumora
- tekućina oko srca
- krvarenje u jetri

Ostale nuspojave u bolesnika s AdvSM-om mogu uključiti

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- promijenjen okus
- gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (kognitivni učinci)
- proljev
- mučnina, dizanje želuca i povraćanje
- promjena boje kose
- oticanje (npr. stopala, gležnja, lica, oka, zglobova)
- umor
- krvne pretrage koje pokazuju nisku razinu trombocita, često povezano s lakim stvaranjem modrica ili krvarenjem
- krvne pretrage koje pokazuju smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija) i bijelih krvnih stanica

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- omaglica
- smanjen osjet, obamrlost, trnci ili povećana osjetljivost na bol u rukama i nogama
- krvarenje u mozgu
- povećano stvaranje suza
- krvarenje iz nosa
- nedostatak zraka
- žgaravica
- povećano nakupljanje tekućine u trbuhu
- suhoća koja zahvaća oči, usne, usta i kožu
- zatvor, vjetrovi (flatulencija)
- bol u abdomenu (trbuhu)
- gastrointestinalno krvarenje
- osip
- gubitak kose
- bol
- povećanje tjelesne težine
- promjene u električnoj aktivnosti srca
- modrice
- krvne pretrage koje pokazuju povećano opterećenje jetre i visoku razinu bilirubina, tvari koju proizvodi jetra

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- tekućina oko srca
- crvenilo ili svrbež kože
- nalazi krvi koji pokazuju smanjenu funkciju bubrega

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AYVAKYT

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i vanjskoj kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je bočica oštećena ili ima vidljive znakove otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AYVAKYT sadrži

- Djelatna tvar je avapritinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg avapritiniba.
- Drugi sastojci su (pogledajte dio 2 „AYVAKYT sadrži natrij”):
 - Jezgra tablete sadrži: mikrokristaličnu celulozu, kopovidon, umreženu karmelozunatrij i magnezijev stearat.
 - Ovojnica tablete sadrži: talk, makrogol 3350, poli(vinilni alkohol) i titanijev dioksid (E171).
 - Tinta za označavanje sadrži: šelak glazuru 45 % (20 % esterificiranu) u etanolu, *brilliant blue* FCF (E133), titanijev dioksid (E171), crni željezov oksid (E172) i propilenglikol.

Kako AYVAKYT izgleda i sadržaj pakiranja

AYVAKYT 200 mg filmom obložene tablete su ovalne, bijele tablete duljine 16 mm i širine 8 mm, s oznakom „BLU” na jednoj strani i „200” na drugoj strani, plavom tintom.

AYVAKYT se isporučuje u bočici koja sadrži 30 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži jednu bočicu.

Držite spremnik sa sredstvom za sušenje u bočici

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

AYVAKYT 300 mg filmom obložene tablete avapritinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je AYVAKYT i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek AYVAKYT
3. Kako uzimati AYVAKYT
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AYVAKYT
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AYVAKYT i za što se koristi

Što je AYVAKYT

AYVAKYT je lijek koji sadrži djelatnu tvar avapritinib.

Za što se AYVAKYT koristi

AYVAKYT se koristi u odraslih za liječenje jedne vrste raka probavnog trakta koji se naziva gastrointestinalni stromalni tumor (GIST), kada se ne može liječiti kirurškim zahvatom (neoperabilan) ili se proširio na druge dijelove tijela (metastatski) i koji ima specifičnu mutaciju (D842V) u genu za protein kinazu alfa receptora faktora rasta koji potiče od trombocita (PDGFRA).

Kako AYVAKYT djeluje

AYVAKYT sprječava aktivnost skupine bjelančevina u tijelu koje se zovu kinaze. Stanice koje tvore rak obično imaju promjene (mutacije) u genima koji su uključeni u stvaranje specifičnih kinaza povezanih s rastom i širenjem tih stanica.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako AYVAKYT djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek AYVAKYT

Nemojte uzimati AYVAKYT:

- ako ste alergični na avapritinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek AYVAKYT:

- **ako ste imali aneurizmu** (proširenje i slabljenje stijenke krvnih žila) ili **krvarenje u mozgu** u posljednjih godinu dana
- **ako uzimate lijek za razrjeđivanje krvi, kao što je varfarin ili fenprokumon, kako bi se spriječilo stvaranje krvnih ugrušaka.**

Uzimajte ovaj lijek uz poseban oprez:

- Možete razviti simptome kao što su **teška glavobolja, problemi s vidom, jaka pospanost ili teška slabost na jednoj strani tijela (znakovi krvarenja u mozgu)**. Ako se to dogodi, odmah se obratite svom liječniku i privremeno prekinite liječenje.
- Liječenje ovim lijekom može dovesti do **povećanog rizika od krvarenja**. Avapritinib može uzrokovati krvarenje u probavnom sustavu, npr. u želucu, rektumu ili crijevima. U bolesnika s GIST-om, avapritinib također može uzrokovati krvarenje u jetri, kao i krvarenje tumora. Obavijestite svog liječnika ako ste imali ili imate bilo kakvih problema s krvarenjem. Prije nego počnete uzimati avapritinib, liječnik može odlučiti napraviti krvne pretrage. Odmah potražite liječničku pomoć ako dobijete sljedeće simptome: krv u stolici ili crnu stolicu, bol u želucu, kašalj/povraćanje krvi.
- Također možete razviti **gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (znakovi učinaka na kognitivne (misaone) procese)**. Avapritinib ponekad može promijeniti način na koji razmišljate i kako se sjećate informacija. Obratite se svom liječniku u slučaju da osjetite ove simptome ili u slučaju da član obitelji, njegovatelj ili netko tko vas zna primijeti da ste postali zaboravni ili smeteni.
- Tijekom liječenja ovim lijekom odmah obavijestite svog liječnika **ako vrlo brzo dobijete na težini, razvijete oticanje lica ili udova, imate otežano disanje ili nedostatak zraka**. Ovaj lijek može uzrokovati zadržavanje vode (zadržavanje velike količine tekućine).
- Avapritinib može uzrokovati **abnormalnost srčanog ritma**. Vaš liječnik može provesti pretrage kako bi procijenio te probleme tijekom liječenja avapritinibom. Obavijestite svog liječnika ako osjećate omaglicu, nesvjesticu ili imate abnormalne otkucaje srca dok uzimate ovaj lijek.
- Mogu Vam se pojaviti **veliki problemi sa želucem i crijevima (proljev, mučnina i povraćanje)**. Odmah potražite liječničku pomoć ako osjetite ove simptome.
- Možete postati **osjetljiviji na sunce** tijekom uzimanja ovog lijeka. Važno je pokriti područja kože izložena suncu i koristiti sredstvo za zaštitu od sunca s visokim faktorom zaštite (SPF).

Liječnik će od Vas zatražiti da redovito provodite krvne pretrage dok uzimate avapritinib. Također će Vam se redovito mjeriti tjelesna težina.

Za više informacija pogledajte dio 4.

Djeca i adolescenti

AYVAKYT nije ispitivan u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Ovaj lijek ne smije se davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i AYVAKYT

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. AYVAKYT može utjecati na način na koji drugi lijekovi djeluju, a neki drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji ovaj lijek djeluje.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego uzmete AYVAKYT ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

Sljedeći lijekovi mogu pojačati učinke avapritiniba i mogu povećati nuspojave:

- boceprevir – koristi se za liječenje hepatitisa C
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir – koriste se za liječenje HIV infekcija/AIDS-a
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – koriste se za liječenje bakterijskih infekcija
- itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – koriste se za liječenje ozbiljnih gljivičnih infekcija
- konivaptan – koristi se za liječenje niskih razina natrija u krvi (hiponatrijemije)

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinke avapritiniba:

- rifampicin – koristi se za liječenje tuberkuloze (TBC) i nekih drugih bakterijskih infekcija
- karbamazepin, fenitoin, fosfenitoin, primidon, fenobarbital – koriste se za liječenje epilepsije
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) – biljni lijek za liječenje depresije
- bosentan – koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka
- efavirenz i etravirin – koriste se za liječenje HIV infekcija/AIDS-a
- modafinil – koristi se za liječenje poremećaja spavanja
- dabrafenib – koristi se za liječenje određenih vrsta raka
- nafcillin – koristi se za liječenje određenih bakterijskih infekcija
- deksametazon – koristi se za smanjenje upale

Avapritinib može povećati nuspojave sljedećih lijekova:

- alfentanil – koristi se za kontrolu boli tijekom operacija i medicinskih postupaka
- fentanil – koristi se za ublažavanje boli ili za kontrolu boli tijekom operacija i medicinskih postupaka
- sirolimus, takrolimus – koriste se za sprječavanje odbacivanja presađenog organa

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

AYVAKYT s hranom i pićem

Ne smijete piti sok od grejpa ili jesti grejp dok se liječite lijekom AYVAKYT.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Ovaj lijek se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće, osim ako to nije očito potrebno. Izbjegavajte trudnoću dok se liječite ovim lijekom jer on može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Liječnik će s Vama razgovarati o mogućim rizicima uzimanja lijeka AYVAKYT tijekom trudnoće.

Vaš liječnik može provjeriti jeste li trudni prije nego što započnete liječenje ovim lijekom.

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 6 tjedana nakon završetka liječenja. Muškarci s partnericama koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 2 tjedna nakon završetka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom o učinkovitim metodama kontracepcije koje su najbolje za Vas.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojit. Nije poznato izlučuje li se AYVAKYT u majčino mlijeko. Ne smijete dojit tijekom liječenja ovim lijekom i još najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu hranjenja Vašeg djeteta tijekom tog vremena.

Plodnost

AYVAKYT može uzrokovati probleme s plodnošću u muškaraca i žena. Ako Vas to brine, obratite se svojem liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

AYVAKYT može uzrokovati simptome koji utječu na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja (pogledajte dio 4.). Stoga AYVAKYT može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako osjetite ove nuspojave, potreban je poseban oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

AYVAKYT sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati AYVAKYT

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koju jačinu lijeka AYVAKYT koristiti

Preporučena doza lijeka AYVAKYT ovisit će o Vašoj bolesti – pogledajte dalje u tekstu. AYVAKYT je dostupan u tabletama različite jačine. Jačine su 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg i 300 mg. Vaš liječnik će Vas savjetovati o jačini i broju tableta koje trebate uzeti:

Liječenje GIST-a

Preporučena doza je 300 mg kroz usta jedanput na dan.

Ako imate problema s jetrom, liječnik Vam terapiju može započeti nižom dozom lijeka AYVAKYT.

Ako primijetite nuspojave, liječnik Vam može promijeniti dozu, privremeno prekinuti liječenje ili trajno prekinuti liječenje. Nemojte mijenjati dozu ili prestati uzimati AYVAKYT osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Progutajte AYVAKYT tabletu(e) cijelu(e) s čašom vode, na prazan želudac. Nemojte jesti najmanje 2 sata prije i najmanje 1 sat nakon uzimanja lijeka AYVAKYT.

Ako povraćate nakon uzimanja lijeka AYVAKYT, nemojte uzeti dodatnu dozu. Uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme.

Ako uzmete više lijeka AYVAKYT nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite svom liječniku. Možda će Vam trebati medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti AYVAKYT

Ako propustite dozu lijeka AYVAKYT, uzmite je čim se sjetite, osim ako sljedeća doza prema rasporedu treba doći unutar 8 sati. Uzmite sljedeću dozu u redovito vrijeme. Nemojte uzeti dvije doze unutar 8 sati kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo što od sljedećeg (pogledajte i dio 2.):

- tešku glavobolju, probleme s vidom, jaku pospanost ili tešku slabost na jednoj strani tijela (znakovi krvarenja u mozgu)

- gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (znakovi kognitivnih učinaka)

Ostale nuspojave mogu uključiti

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjen apetit
- gubitak pamćenja, promjene pamćenja ili smetenost (kognitivni učinci)
- omaglica
- promijenjen okus
- povećano stvaranje suza
- bol u abdomenu (trbuhu)
- mučnina, dizanje želuca i povraćanje
- proljev
- suhoća koja zahvaća oči, usne, usta i kožu
- žgaravica
- promjena boje kose
- osip
- oticanje (npr. stopala, gležnja, lica, oka, zglobova)
- umor
- krvne pretrage koje pokazuju smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija) i bijelih krvnih stanica
- krvne pretrage koje pokazuju povećano opterećenje jetre i visoke razine bilirubina, tvari koju proizvodi jetra

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- crveno ili bolno oko, zamagljen vid
- dehidracija
- niski albumin u krvi
- depresija
- tjeskoba
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- krvarenje u mozgu
- smanjen osjet, obamrlost, trnci ili povećana osjetljivost na bol u rukama i nogama
- osjećaj slabosti ili neuobičajena pospanost
- poremećaj govora ili promuklost
- poremećaj kretanja
- glavobolja
- nevoljno drhtanje (tremor)
- krvarenje u oku
- povećana osjetljivost na svjetlost
- povišen krvni tlak
- nedostatak zraka
- začepljen nos
- kašalj uključujući produktivni kašalj
- gastrointestinalno krvarenje
- povećano nakupljanje tekućina u trbuhu
- zatvor, vjetrovi (flatulencija)
- otežano gutanje
- bolna usta, usne ili jezik, gljivična infekcija kandidom
- povećana proizvodnja sline
- crvenilo ili svrbež kože
- promjena boje kože
- gubitak kose
- bol
- grčevi u mišićima
- krv u mokraći
- vrućica ili osjećaj opće nelagode

- promjene u električnoj aktivnosti srca
- povećanje ili gubitak tjelesne težine
- krvne pretrage koje pokazuju nisku razinu trombocita, često povezano s lakim stvaranjem modrica ili krvarenjem
- krvne pretrage koje pokazuju promijenjene količine minerala u krvi
- krvne pretrage koje pokazuju smanjenu funkciju bubrega
- krvne pretrage koje pokazuju pojačanu razgradnju mišića

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- krvarenje tumora
- tekućina oko srca
- krvarenje u jetri

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AYVAKYT

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i vanjskoj kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je bočica oštećena ili ima vidljive znakove otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AYVAKYT sadrži

- Djelatna tvar je avapritinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg avapritiniba.
- Drugi sastojci su (pogledajte dio 2 „AYVAKYT sadrži natrij”):
 - Jezgra tablete sadrži: mikrokristaličnu celulozu, kopovidon, umreženu karmelozunatrij i magnezijev stearat.
 - Ovojnica tablete sadrži: talk, makrogol 3350, poli(vinilni alkohol) i titanijev dioksid (E171).
 - Tinta za označavanje sadrži: šelak glazuru 45 % (20 % esterificiranu) u etanolu, *brilliant blue* FCF (E133), titanijev dioksid (E171), crni željezov oksid (E172) i propilenglikol.

Kako AYVAKYT izgleda i sadržaj pakiranja

AYVAKYT 300 mg filmom obložene tablete su ovalne, bijele tablete duljine 18 mm i širine 9 mm, s oznakom „BLU” na jednoj strani i „300” na drugoj strani, plavom tintom.

AYVAKYT se isporučuje u bočici koja sadrži 30 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži jednu bočicu.

Držite spremnik sa sredstvom za sušenje u bočici

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.