

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AYVAKYT 25 mg compresse rivestite con film  
AYVAKYT 50 mg compresse rivestite con film  
AYVAKYT 100 mg compresse rivestite con film  
AYVAKYT 200 mg compresse rivestite con film  
AYVAKYT 300 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### AYVAKYT 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di avapritinib.

### AYVAKYT 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di avapritinib.

### AYVAKYT 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di avapritinib.

### AYVAKYT 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di avapritinib.

### AYVAKYT 300 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di avapritinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

### AYVAKYT 25 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, tonda, bianca, di 5 mm diametro con testo impresso. Su un lato si legge "BLU" e "25" sull'altro.

### AYVAKYT 50 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, tonda, bianca, di 6 mm diametro con testo impresso. Su un lato si legge "BLU" e "50" sull'altro.

#### AYVAKYT 100 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film, tonda, bianca, di 9 mm di diametro, con “BLU” stampato con inchiostro blu su un lato e “100” sull’altro.

#### AYVAKYT 200 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film, ovale, bianca, di 16 mm di lunghezza e 8 mm di larghezza, con “BLU” stampato con inchiostro blu su un lato e “200” sull’altro.

#### AYVAKYT 300 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film ovale, bianca, di 18 mm di lunghezza e 9 mm di larghezza, con “BLU” stampato con inchiostro blu su un lato e “300” sull’altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Tumore stromale gastrointestinale (GIST) non resecabile o metastatico

AYVAKYT è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con tumori stromali gastrointestinali (GIST) non resecabili o metastatici che presentano la mutazione del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA) D842V.

#### Mastocitosi sistemica avanzata (AdvSM)

AYVAKYT è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da mastocitosi sistemica aggressiva (ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasia ematologica (SM-AHN) o leucemia mastocitaria (MCL), in seguito ad almeno una terapia sistemica.

#### Mastocitosi sistemica indolente (ISM)

AYVAKYT è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da mastocitosi sistemica indolente (ISM) con sintomi da moderati a severi non adeguatamente controllati con il trattamento sintomatico (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia deve essere iniziata da un operatore sanitario esperto nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per le quali avapritinib è indicato (vedere paragrafo 4.1).

#### Posologia

##### *GIST non resecabile o metastatico*

Per GIST, la dose iniziale raccomandata di avapritinib è di 300 mg per via orale una volta al giorno, a stomaco vuoto (vedere “Modo di somministrazione”). Il trattamento deve essere continuato fino a progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile.

La selezione dei pazienti per il trattamento del GIST non resecabile o metastatico positivo alla mutazione PDGFRA D842V deve essere basata su un metodo di analisi validato.

L’uso concomitante di avapritinib con inibitori forti o moderati del CYP3A deve essere evitato. Se l’uso concomitante con un inibitore moderato del CYP3A non può essere evitato, la dose iniziale di avapritinib deve essere ridotta da 300 mg a 100 mg per via orale una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

### *Mastocitosi sistemica avanzata*

Per AdvSM la dose iniziale raccomandata di avapritinib è di 200 mg per via orale una volta al giorno, a stomaco vuoto (vedere “Modo di somministrazione”). Questa dose di 200 mg una volta al giorno è anche la dose massima raccomandata che non deve essere superata dai pazienti con AdvSM. Il trattamento deve essere continuato fino a progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile.

Il trattamento con avapritinib non è raccomandato in pazienti con conta piastrinica  $< 50 \times 10^9/L$  (vedere Tabella 2 e paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di avapritinib con inibitori forti o moderati del CYP3A deve essere evitato. Se l'uso concomitante con un inibitore moderato del CYP3A non può essere evitato, la dose iniziale di avapritinib deve essere ridotta da 200 mg a 50 mg per via orale una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

### *Mastocitosi sistemica indolente*

Per l'ISM, la dose raccomandata di avapritinib è di 25 mg per via orale una volta al giorno, a stomaco vuoto (vedere “Modo di somministrazione”). Questa dose di 25 mg una volta al giorno è anche la dose massima raccomandata che non deve essere superata nei pazienti con ISM. Il trattamento dell'ISM deve essere continuato fino a progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile.

L'uso concomitante di avapritinib con inibitori forti o moderati del CYP3A deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

### Modifiche della dose per reazioni avverse

Indipendentemente dall'indicazione, si può prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con o senza riduzione della dose per la gestione delle reazioni avverse in base alla severità e alla presentazione clinica.

La dose deve essere modificata come raccomandato, in base alla sicurezza e alla tollerabilità.

Le riduzioni e le modifiche della dose in caso di reazioni avverse sono raccomandate nei pazienti con GIST, AdvSM o ISM e sono indicate nelle Tabelle 1 e 2.

**Tabella 1. Modifiche della dose raccomandata per AYVAKYT per reazioni avverse**

Riduzione della dose	GIST (dose iniziale 300 mg)	AdvSM (dose iniziale 200 mg)	ISM (dose iniziale 25 mg)*
Prima	200 mg una volta al giorno	100 mg una volta al giorno	25 mg una volta al giorno a giorni alterni
Seconda	100 mg una volta al giorno	50 mg una volta al giorno	-
Terza	-	25 mg una volta al giorno	-

\* I pazienti con ISM che richiedono una riduzione della dose al di sotto di 25 mg una volta al giorno a giorni alterni devono interrompere il trattamento.

**Tabella 2. Modifiche della dose raccomandata per AYVAKYT per reazioni avverse**

Reazioni avverse	Severità*	Modifica della dose
<b>Pazienti con GIST, AdvSM o ISM</b>		
<b>Emorragia intracranica</b> (vedere paragrafo 4.4)	Tutti i gradi	Interrompere AYVAKYT definitivamente.
<b>Pazienti con GIST o AdvSM</b>		

<b>Effetti cognitivi**</b> (vedere paragrafo 4.4)	Grado 1	Continuare alla stessa dose, ridurre la dose o interrompere fino al miglioramento al basale o alla risoluzione. Riprendere alla stessa dose o a una dose ridotta.
	Grado 2 o Grado 3	Interrompere la terapia fino al miglioramento al basale, al Grado 1 o alla risoluzione. Riprendere alla stessa dose o a una dose ridotta.
	Grado 4	Interrompere AYVAKYT definitivamente.
<b>Altre reazioni avverse</b> (vedere anche paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8)	Grado 3 o Grado 4	Interrompere la terapia fino a raggiungere un livello pari o inferiore al Grado 2. Riprendere alla stessa dose o a una dose ridotta, se sicuro.
<b>Pazienti con AdvSM</b>		
<b>Trombocitopenia</b> (vedere paragrafo 4.4)	Inferiore a $50 \times 10^9/L$	Interrompere la dose fino a quando la conta piastrinica non sarà $\geq 50 \times 10^9/L$ , dopodiché riprendere a una dose ridotta (vedere Tabella 1). Se la conta piastrinica non ritorna superiore a $50 \times 10^9/L$ considerare la trasfusione piastrinica.

\* La severità delle reazioni avverse è classificata in base ai criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE) versione 4.03 e 5.0 del National Cancer Institute (NCI)

\*\* Reazioni avverse con impatto sulle attività della vita quotidiana (ADL) per reazioni avverse di Grado 2 o superiore

### Dosi mancate

Se una dose di avapritinib viene saltata, il paziente deve compensare la dose dimenticata, a meno che la dose successiva non sia programmata entro 8 ore (vedere “Modo di somministrazione”). Se la dose non è stata assunta almeno 8 ore prima della dose successiva, tale dose deve essere omessa e il paziente deve riprendere il trattamento con la dose successiva programmata.

Se dovesse vomitare dopo l’assunzione di una dose di avapritinib, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma deve continuare con la dose successiva programmata.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2). I dati clinici nei pazienti con ISM di età pari o superiore a 75 anni sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

#### *Compromissione epatica*

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale entro il limite superiore della norma [ULN] e aspartato aminotransferasi (AST) > ULN o bilirubina totale superiore a 1 - 1,5 volte ULN e qualsiasi AST) e compromissione epatica moderata (bilirubina totale > 1,5 - 3 volte ULN e qualsiasi AST). È raccomandata una dose iniziale modificata di avapritinib per i pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C). La dose iniziale di avapritinib deve essere ridotta da 300 mg a 200 mg per via orale una volta al giorno

per i pazienti con GIST, da 200 mg a 100 mg per via orale una volta al giorno per i pazienti con AdvSM e da 25 mg per via orale una volta al giorno a 25 mg per via orale una volta al giorno a giorni alterni per i pazienti con ISM (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve e moderata (clearance della creatinina [CLcr] 30-89 mL/min stimata mediante Cockcroft-Gault). Avapritinib non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (CLcr 15-29 mL/min) o malattia renale allo stadio terminale (CLcr < 15 mL/min), pertanto il suo impiego non può essere raccomandato in pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di AYVAKYT nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

AYVAKYT è per uso orale.

Le compresse devono essere assunte a stomaco vuoto almeno 1 ora prima o almeno 2 ore dopo un pasto (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti devono deglutire le compresse intere con un bicchiere d'acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Emorragie

Nei pazienti con GIST non resecabile o metastatico e con AdvSM, avapritinib è risultato associato a un aumento dell'incidenza di reazioni avverse emorragiche, comprese reazioni avverse gravi e severe, come emorragia gastrointestinale e intracranica. Le reazioni avverse di emorragia gastrointestinale sono state le reazioni avverse emorragiche più frequentemente segnalate durante il trattamento con avapritinib nei pazienti con GIST non resecabile o metastatico, ma nei pazienti con GIST si sono presentate anche emorragie epatiche e tumorali (vedere paragrafo 4.8).

La sorveglianza di routine delle reazioni avverse emorragiche nei pazienti con GIST o AdvSM deve includere un esame obiettivo. L'emocromo completo, incluse le piastrine, e i parametri della coagulazione devono essere monitorati nei pazienti con GIST o AdvSM, soprattutto nei pazienti con condizioni che predispongono al sanguinamento, in quelli trattati con anticoagulanti (ad es. warfarin e fenprocumone) o altri medicinali concomitanti che aumentano il rischio di sanguinamento.

#### Emorragie intracraniche

Si sono presentate reazioni avverse di emorragia intracranica in pazienti con GIST e AdvSM che hanno ricevuto avapritinib.

Prima di iniziare il trattamento con avapritinib a qualsiasi dose, deve essere attentamente valutato il rischio di emorragia intracranica in pazienti con un potenziale aumento del rischio, compresi quelli con anamnesi di aneurisma vascolare, emorragia intracranica, accidente cerebrovascolare nell'anno precedente, uso concomitante di anticoagulanti o trombocitopenia.

I pazienti che manifestano segni e sintomi neurologici clinicamente rilevanti (ad es., cefalea severa, problemi di vista, sonnolenza e/o debolezza focale) durante il trattamento con avapritinib devono interrompere l'assunzione di avapritinib ed informare immediatamente il medico. La diagnostica per immagini del cervello mediante risonanza magnetica per immagini (RMI) o tomografia computerizzata (TC) può essere eseguita a discrezione del medico in base alla severità e alla presentazione clinica.

Nei pazienti in cui viene osservata emorragia intracranica durante il trattamento con avapritinib in qualsiasi indicazione, indipendentemente dal grado di severità, avapritinib deve essere definitivamente interrotto (vedere paragrafo 4.2).

#### *GIST non resecabile o metastatico*

Sono state segnalate reazioni avverse gravi di emorragia intracranica in pazienti con GIST non resecabile o metastatico che ricevono avapritinib (vedere paragrafo 4.8). Il meccanismo esatto non è noto.

Non vi è alcuna esperienza nella sperimentazione clinica sull'uso di avapritinib in pazienti con metastasi cerebrali.

#### *Mastocitosi sistemica avanzata*

Sono state segnalate reazioni avverse gravi di emorragia intracranica in pazienti con AdvSM che ricevono avapritinib (vedere paragrafo 4.8). Il meccanismo esatto non è noto. L'incidenza di emorragia intracranica è risultata maggiore in pazienti con conta piastrinica  $< 50 \times 10^9/L$  ed in pazienti con una dose iniziale  $\geq 300$  mg.

In considerazione di quanto sopra, una conta piastrinica deve essere eseguita prima di iniziare il trattamento. Avapritinib non è raccomandato in pazienti con conta piastrinica  $< 50 \times 10^9/L$ . Dopo l'inizio del trattamento una conta piastrinica va eseguita ogni 2 settimane per le prime 8 settimane indipendentemente dalla conta piastrinica basale. Dopo 8 settimane di trattamento monitorare la conta piastrinica ogni 2 settimane (o con una frequenza maggiore, come clinicamente indicato) se i valori sono inferiori a  $75 \times 10^9/L$ , ogni 4 settimane se i valori sono compresi tra 75 e  $100 \times 10^9/L$ , e come clinicamente indicato se i valori sono superiori a  $100 \times 10^9/L$ .

Gestire una conta piastrinica  $< 50 \times 10^9/L$  sospendendo temporaneamente avapritinib. Può essere necessario trasfondere piastrine e la modifica della dose raccomandata in Tabella 2 deve essere seguita (vedere paragrafo 4.2). Nelle sperimentazioni cliniche, la trombocitopenia è risultata generalmente reversibile mediante riduzione o sospensione di avapritinib. La dose massima per i pazienti con AdvSM non deve superare i 200 mg una volta al giorno.

#### Effetti cognitivi

Effetti cognitivi, quali compromissione della memoria, disturbo cognitivo, stato confusionale ed encefalopatia possono manifestarsi in pazienti che ricevono avapritinib (vedere paragrafo 4.8). Il meccanismo degli effetti cognitivi non è noto.

Si raccomanda di monitorare clinicamente i pazienti con GIST o AdvSM per individuare segni e sintomi di eventi cognitivi quali smemoratezza di nuova insorgenza o in aumento, confusione e/o difficoltà nelle funzioni cognitive. I pazienti con GIST o AdvSM devono informare immediatamente il medico se manifestano sintomi cognitivi di nuova insorgenza o in peggioramento.

Per i pazienti con GIST o AdvSM con effetti cognitivi osservati correlati al trattamento con avapritinib, si deve seguire la modifica della dose raccomandata nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2). Nelle sperimentazioni cliniche condotte in pazienti con GIST e AdvSM, le riduzioni o le interruzioni della dose hanno migliorato gli effetti cognitivi di Grado  $\geq 2$  rispetto a nessuna azione.

Nei pazienti con ISM, gli effetti cognitivi possono essere uno dei sintomi della malattia. I pazienti con ISM devono informare il medico se manifestano sintomi cognitivi di nuova insorgenza o in peggioramento.

### Ritenzione di liquidi

Sono stati segnalati casi di ritenzione di liquidi, compresi casi severi di edema localizzato (edema della faccia, periorbitale, periferico e/o versamento pleurico) o edemi generalizzati, con categoria di frequenza di almeno comune in pazienti con GIST non resecabile o metastatico che assumono avapritinib. Altri edemi localizzati (edema laringeo e/o versamento pericardico) sono stati segnalati non comunemente (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti con AdvSM, edema localizzato (facciale, periorbitale, periferico, edema polmonare, versamento pericardico e/o pleurico) o generalizzato ed ascite sono stati osservati con una frequenza di categoria almeno comune (vedere paragrafo 4.8). Altri edemi localizzati (edema laringeo) sono stati riportati con frequenza non comune.

Pertanto, si raccomanda di valutare i pazienti con GIST o AdvSM per queste reazioni avverse, inclusa la regolare valutazione di peso e sintomi respiratori. Un aumento di peso rapido e imprevisto o sintomi respiratori che indicano ritenzione di liquidi devono essere attentamente valutati e si devono intraprendere cure di supporto e misure terapeutiche appropriate, quali i diuretici. Per i pazienti con GIST o AdvSM che presentano ascite si raccomanda di valutare l'eziologia dell'ascite.

Nei pazienti con ISM, sono stati segnalati edemi localizzati (periferici, facciali) con una categoria di frequenza almeno comune (vedere paragrafo 4.8).

### Prolungamento dell'intervallo QT

Il prolungamento dell'intervallo QT è stato osservato in pazienti con GIST non resecabile o metastatico e AdvSM trattati con avapritinib nell'ambito di sperimentazioni cliniche (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Il prolungamento dell'intervallo QT può indurre un aumento del rischio di aritmie ventricolari, comprese torsioni di punta.

Avapritinib deve essere usato con cautela nei pazienti con GIST o AdvSM con prolungamento dell'intervallo QT noto o a rischio di prolungamento dell'intervallo QT (ad es. a causa di medicinali concomitanti, malattie cardiache preesistenti e/o squilibri elettrolitici). La somministrazione concomitante di inibitori forti o moderati del CYP3A4 deve essere evitata a causa del maggiore rischio di reazioni avverse, compresi il prolungamento dell'intervallo QT e aritmie correlate (vedere paragrafo 4.5). Qualora l'uso concomitante di inibitori moderati del CYP3A4 non possa essere evitato, vedere paragrafo 4.2 per istruzioni sulla modifica della dose.

Nei pazienti con GIST o AdvSM, le valutazioni dell'intervallo QT mediante elettrocardiogramma (ECG) devono essere prese in considerazione se avapritinib viene assunto in concomitanza con medicinali che possono prolungare l'intervallo QT.

Nei pazienti con ISM, le valutazioni dell'intervallo QT mediante ECG devono essere prese in considerazione in particolare nei pazienti con fattori concomitanti che possono prolungare il QT (ad esempio età, disturbi del ritmo cardiaco preesistenti, ecc.).

### Patologie gastrointestinali

Diarrea, nausea e vomito sono state le reazioni avverse gastrointestinali riportate con maggior frequenza in pazienti con GIST non resecabile o metastatico e AdvSM (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con GIST o AdvSM che presentano diarrea, nausea e vomito devono essere valutati per escludere eziologie correlate alla malattia. Le cure di supporto per le reazioni avverse gastrointestinali che richiedono un trattamento possono includere i medicinali con proprietà antiemetiche, antidiarroeiche o antiacidi.

Lo stato di idratazione dei pazienti con GIST o AdvSM che manifestano reazioni avverse gastrointestinali deve essere attentamente monitorato e trattato secondo la pratica clinica standard.

### Esami di laboratorio

Il trattamento con avapritinib nei pazienti con GIST non resecabile o metastatico e AdvSM è associato ad anemia, neutropenia e/o trombocitopenia. Un emocromo completo deve essere effettuato a intervalli regolari durante il trattamento con avapritinib nei pazienti con GIST o AdvSM. Vedere anche le emorragie intracraniche summenzionate in questo paragrafo e nel paragrafo 4.8.

Il trattamento con avapritinib è associato nei pazienti con GIST non resecabile o metastatico e AdvSM ad aumenti di bilirubina e transaminasi epatiche (vedere paragrafo 4.8). La funzionalità epatica (transaminasi e bilirubina) deve essere monitorata regolarmente nei pazienti con GIST o AdvSM trattati con avapritinib.

### Inibitori e induttori del CYP3A4

La co-somministrazione con inibitori forti o moderati del CYP3A4 deve essere evitata in quanto può aumentare la concentrazione plasmatica di avapritinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

La co-somministrazione con induttori forti o moderati del CYP3A4 deve essere evitata in quanto può diminuire le concentrazioni plasmatiche di avapritinib (vedere paragrafo 4.5).

### Reazione di fotosensibilità

L'esposizione alla luce diretta del sole deve essere evitata o ridotta al minimo, a causa del rischio di fototossicità associato ad avapritinib. Si deve indicare ai pazienti di prendere misure quali l'utilizzo di indumenti protettivi e creme solari ad alto fattore di protezione solare (SPF).

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Principi attivi che possono avere un effetto su avapritinib

#### *Inibitori forti e moderati del CYP3A*

La co-somministrazione di avapritinib con un inibitore forte del CYP3A ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di avapritinib e può risultare in un aumento delle reazioni avverse. La co-somministrazione di itraconazolo (200 mg due volte al giorno il Giorno 1, seguita da 200 mg una volta al giorno per 13 giorni) con una dose singola da 200 mg di avapritinib il Giorno 4 in soggetti sani ha aumentato la  $C_{max}$  di avapritinib di 1,4 volte e l' $AUC_{0-inf}$  di 4,2 volte, rispetto a una dose di 200 mg di avapritinib somministrato da solo.

L'uso concomitante di avapritinib con inibitori forti o moderati del CYP3A (quali antimicotici inclusi ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo; alcuni macrolidi, come eritromicina, claritromicina e telitromicina; principi attivi per trattare le infezioni da virus dell'immunodeficienza umana/sindrome da immunodeficienza acquisita (HIV/AIDS) come cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir; nonché conivaptan per l'iponatriemia e boceprevir per il trattamento dell'epatite) inclusi pompelmo o succo di pompelmo deve essere evitato. Se l'uso concomitante con un inibitore moderato del CYP3A non può essere evitato, la dose iniziale di avapritinib deve essere ridotta da 300 mg a 100 mg per via orale una volta al giorno per i pazienti con GIST, e da 200 mg a 50 mg per via orale una volta al giorno per i pazienti con AdvSM. Nei pazienti con ISM, deve essere

evitato l'uso concomitante di avapritinib con inibitori forti o moderati del CYP3A (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Induttori forti e moderati del CYP3A*

La co-somministrazione di avapritinib con un potente induttore del CYP3A ha diminuito le concentrazioni plasmatiche di avapritinib e può risultare in una minore efficacia di avapritinib. La co-somministrazione di rifampicina (600 mg una volta al giorno per 18 giorni) con una dose singola da 400 mg di avapritinib il Giorno 9 in soggetti sani ha diminuito la  $C_{max}$  di avapritinib del 74% e l' $AUC_{0-inf}$  del 92%, rispetto a una dose da 400 mg di avapritinib somministrato da solo.

La co-somministrazione di avapritinib con induttori forti e moderati del CYP3A (ad es. desametasone, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoina, primidone, bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, dabrafenib, nafcillina o *Hypericum perforatum*, noto anche come erba di San Giovanni) deve essere evitata.

#### Effetto di avapritinib su altri principi attivi

Studi *in vitro* hanno dimostrato che avapritinib è un inibitore diretto del CYP3A e un inibitore tempo-dipendente del CYP3A. Pertanto, avapritinib può avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali co-somministrati che sono substrati del CYP3A.

Studi *in vitro* hanno indicato che avapritinib è un induttore del CYP3A. Pertanto, avapritinib può avere il potenziale di diminuire le concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati che sono substrati del CYP3A.

È necessaria cautela per la co-somministrazione di avapritinib con substrati del CYP3A con indice terapeutico ristretto, poiché le loro concentrazioni plasmatiche possono essere alterate.

Avapritinib è un inibitore di P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K e BSEP *in vitro*. Pertanto, avapritinib ha il potenziale di alterare le concentrazioni dei substrati di questi trasportatori in caso di co-somministrazione.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

Le donne in età fertile devono essere informate che avapritinib può causare danno fetale (vedere paragrafo 5.3).

Lo stato di gravidanza delle donne potenzialmente fertili deve essere controllato prima di iniziare il trattamento con AYVAKYT.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 6 settimane dopo l'ultima dose di AYVAKYT. Gli uomini con partner femminili in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 2 settimane dopo l'ultima dose di AYVAKYT.

Indicare alle pazienti di contattare immediatamente il medico in caso di gravidanza o se si sospetta una gravidanza durante l'assunzione di AYVAKYT.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di avapritinib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

AYVAKYT non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Se AYVAKYT è usato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza mentre assume AYVAKYT, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

### Allattamento

Non è noto se avapritinib/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con AYVAKYT e per 2 settimane dopo la dose finale.

### Fertilità

Non esiste alcun dato relativo all'effetto di AYVAKYT sulla fertilità umana. Tuttavia, sulla base dei risultati preclinici negli animali, la fertilità maschile e femminile può essere compromessa dal trattamento con avapritinib (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

AYVAKYT può causare reazioni avverse quali effetti cognitivi che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

I pazienti devono essere consapevoli del potenziale di reazioni avverse che influiscono sulla loro capacità di concentrarsi e di reagire. I pazienti che manifestano questi effetti avversi devono prestare particolare attenzione durante la guida di un veicolo o l'uso di macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Il database di sicurezza include un totale di 585 pazienti con GIST (tutte le dosi), 550 dei quali hanno ricevuto avapritinib a una dose iniziale di 300 mg o 400 mg, 193 pazienti arruolati in studi per AdvSM (tutte le dosi), 126 dei quali hanno ricevuto avapritinib a una dose iniziale di 200 mg e 246 pazienti con ISM (dosi 25 mg-100 mg), 141 dei quali hanno ricevuto avapritinib alla dose raccomandata di 25 mg nella Parte 2, la parte principale (pivotal) dello studio PIONEER (vedere paragrafo 5.1).

#### *GIST non reseccabile o metastatico*

Le reazioni avverse più comuni di ogni grado durante il trattamento con avapritinib a una dose iniziale di 300 mg o 400 mg sono state nausea (45%), stanchezza (40%), anemia (39%), edema periorbitale (33%), iperbilirubinemia (28%), edema della faccia (27%), diarrea (26%), vomito (24%), edema periferico (23%), lacrimazione aumentata (22%), appetito ridotto (21%) e compromissione della memoria (20%).

Le reazioni avverse gravi si sono verificate nel 23% dei pazienti trattati con avapritinib. Le reazioni avverse gravi più comuni durante il trattamento con avapritinib sono state anemia (6%) e versamento pleurico (1%).

Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione permanente del trattamento sono state stanchezza, encefalopatia ed emorragia intracranica (< 1% ciascuna). Le reazioni avverse che hanno portato a una riduzione della dose includevano anemia, stanchezza, conta dei neutrofili diminuita, bilirubina ematica aumentata, compromissione della memoria, disturbo cognitivo, edema periorbitale, nausea ed edema della faccia.

### *Mastocitosi sistemica avanzata*

Le reazioni avverse più comuni di ogni grado durante il trattamento con avapritinib a una dose iniziale di 200 mg sono state edema periorbitale (38%), trombocitopenia (37%), edema periferico (33%), e anemia (22%).

Le reazioni avverse gravi si sono verificate nel 12% dei pazienti trattati con avapritinib. Le reazioni avverse gravi più comuni durante il trattamento con avapritinib sono state ematoma subdurale (2%), anemia (2%) ed emorragia (2%).

Nei pazienti con AdvSM trattati con 200 mg, il 7,1% ha manifestato reazioni avverse che hanno portato all'interruzione permanente del trattamento. In due pazienti (1,6%) è comparso un ematoma subdurale. In un paziente si sono verificati disordine cognitivo, umore depresso, diarrea, disturbo dell'attenzione, emoglobina diminuita, cambiamento del colore dei capelli, libido diminuita, nausea, neutropenia, menopausa prematura e trombocitopenia (0,8% ciascuno). Le reazioni avverse che hanno portato a una riduzione della dose includevano trombocitopenia, neutropenia, edema periorbitale, disturbo cognitivo, edema periferico, conta delle piastrine diminuita, conta dei neutrofili diminuita, anemia, astenia, stanchezza, artralgia, fosfatasi alcalina ematica aumentata, bilirubina ematica aumentata e conta dei leucociti diminuita.

### *Mastocitosi sistemica indolente*

Nella Parte 2 dello studio PIONEER, la reazione avversa più comune durante il trattamento con avapritinib alla dose raccomandata di 25 mg è stato edema periferico (12%). Nel complesso, la maggior parte delle reazioni avverse di edema segnalate è stata di Grado 1 (94% per edema periferico, 90% per edema della faccia); nessuna è stata di Grado  $\geq 3$  o ha portato all'interruzione del trattamento. Nessuna reazione avversa grave o fatale si è verificata nei 141 pazienti trattati con avapritinib alla dose raccomandata di 25 mg nella Parte 2 dello studio PIONEER. L'interruzione del trattamento a causa di reazioni avverse si è verificata in  $< 1\%$  dei pazienti trattati con avapritinib.

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse che sono state segnalate in studi clinici in  $\geq 1\%$  dei pazienti con GIST sono elencate di seguito (Tabella 3), escluse le reazioni avverse menzionate nel paragrafo 4.4 che sono incluse indipendentemente dalla frequenza, secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza di MedDRA. Per pazienti con AdvSM le reazioni avverse che sono state segnalate in studi clinici in  $\geq 3\%$  dei pazienti sono elencate di seguito (Tabella 4). Per pazienti con ISM, le reazioni avverse che sono state segnalate nella Parte 2 dello studio PIONEER in  $\geq 5\%$  dei pazienti sono elencate nella Tabella 5.

Le frequenze sono definite tramite le seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) o molto raro ( $< 1/10000$ ).

All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

### GIST non resecabile o metastatico

**Tabella 3. Reazioni avverse segnalate in pazienti con GIST non resecabile o metastatico trattati con avapritinib in sperimentazioni cliniche**

<b>Classificazione e per sistemi e organi/ categoria di frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Tutti i gradi %</b>	<b>Gradi <math>\geq 3</math> %</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			
Comune	Congiuntivite	2,0	-
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)</b>			

<b>Classificazion e per sistemi e organi/ categoria di frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Tutti i gradi %</b>	<b>Gradi <math>\geq 3</math> %</b>
Non comune	Emorragia di tumore	0,2	0,2
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Molto comune	Anemia	39,6	20,4
	Conta dei leucociti diminuita	14,0	3,1
	Conta dei neutrofili diminuita	15,8	8,9
Comune	Trombocitopenia	8,4	0,9
	Conta linfocitaria diminuita	4,7	2,2
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
Molto comune	Appetito diminuito	21,1	0,5
Comune	Ipofosfatemia	8,9	2,5
	Ipokaliemia	6,0	0,9
	Ipomagnesiemia	3,8	0,4
	Iponatriemia	1,3	0,7
	Disidratazione	1,8	0,5
	Ipoalbuminemia	2,4	-
	Ipocalcemia	2,2	0,4
<b>Disturbi psichiatrici</b>			
Comune	Stato confusionale	4,7	0,5
	Depressione	4,2	0,4
	Ansia	1,8	-
	Insomnia	3,8	-
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Molto comune	Compromissione della memoria	22,7	0,9
	Disturbo cognitivo	11,8	0,9
	Capogiro	10,5	0,2
	Effetto sul senso del gusto	12,7	-
Comune	Emorragia intracranica <sup>1</sup>	1,6	1,1
	Deterioramento mentale <sup>2</sup>	5,6	0,7
	Neuropatia periferica	8,5	0,4
	Sonnolenza	1,8	-
	Afasia	1,8	-
	Ipocinesia	1,3	0,2
	Cefalea	8,0	0,2
	Disturbo dell'equilibrio	1,6	-
	Disturbo dell'eloquio	4,5	-
	Tremore	2,2	0,2
Non comune	Encefalopatia	0,9	0,5
<b>Patologie dell'occhio</b>			
Molto comune	Lacrimazione aumentata	22,2	-
Comune	Emorragia oculare <sup>3</sup>	1,1	-
	Visione offuscata	2,9	-
	Emorragia della congiuntiva	2,4	-
	Fotofobia	1,6	-
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			
Comune	Vertigine	2,4	-
<b>Patologie cardiache</b>			
Non comune	Versamento pericardico	0,9	0,2
<b>Patologie vascolari</b>			
Comune	Ipertensione	3,3	1,1
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			

<b>Classificazion e per sistemi e organi/ categoria di frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Tutti i gradi %</b>	<b>Gradi <math>\geq 3</math> %</b>
Comune	Versamento pleurico	6,0	0,9
	Dispnea	6,0	0,7
	Congestione nasale	1,5	-
	Tosse	2,2	-
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
Molto comune	Dolore addominale	10,9	1,1
	Vomito	24,2	0,7
	Diarrea	26,4	2,7
	Nausea	45,1	1,5
	Secchezza	10,9	0,2
	Malattia da reflusso gastroesofageo	12,9	0,5
Comune	Emorragia gastrointestinale <sup>4</sup>	2,2	1,6
	Ascite	7,5	1,3
	Stipsi	5,8	-
	Disfagia	2,4	0,4
	Stomatite	2,4	-
	Flatulenza	1,6	-
	Ipersecrezione salivare	1,5	-
<b>Patologie epatobiliari</b>			
Molto comune	Iperbilirubinemia	27,5	5,8
Non comune	Emorragia epatica	0,2	0,2
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
Molto comune	Cambiamento del colore dei capelli	15,3	0,2
	Eruzione cutanea	12,7	1,6
Comune	Eritrodisestesia palmo-plantare	1,3	-
	Reazione di fotosensibilità	1,1	-
	Ipopigmentazione cutanea	1,1	-
	Prurito	2,9	-
	Alopecia	9,6	-
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
Comune	Mialgia	2,0	-
	Artralgia	1,8	-
	Dolore dorsale	1,1	-
	Spasmi muscolari	1,6	-
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Comune	Lesione renale acuta	2,0	0,9
	Creatinina ematica aumentata	4,4	-
	Ematuria	1,1	-
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Molto comune	Edema <sup>5</sup>	70,2	4,7
	Stanchezza	39,6	5,3
Comune	Astenia	7,8	1,6
	Piressia	1,8	0,2
	Malessere	2,5	0,2
	Sensazione di freddo	2,9	-
<b>Esami diagnostici</b>			
Molto comune	Transaminasi aumentate	12,4	0,9
Comune	QT dell'elettrocardiogramma prolungato	2,0	0,2
	Creatinfosfochinasi ematica aumentata	3,3	0,4
	Peso diminuito	7,5	0,2

<b>Classificazion e per sistemi e organi/ categoria di frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Tutti i gradi %</b>	<b>Gradi <math>\geq 3</math> %</b>
	Peso aumentato	4,7	-
	Latticodeidrogenasi ematica aumentata	1,3	-

<sup>1</sup> Emorragia intracranica (inclusi emorragia cerebrale, emorragia intracranica, ematoma subdurale, ematoma cerebrale)

<sup>2</sup> Deterioramento mentale (inclusi alterazione dell'attenzione, deterioramento mentale, alterazioni dello stato mentale, demenza)

<sup>3</sup> Emorragia oculare (incluse emorragia dell'occhio, emorragia retinica, emorragia vitreale)

<sup>4</sup> Emorragia gastrointestinale (include emorragia gastrica, emorragia gastrointestinale, emorragia del tratto gastrointestinale superiore, emorragia rettale, melena)

<sup>5</sup> Edema (inclusi edema periorbitale, edema periferico, edema della faccia, edema delle palpebre, ritenzione di liquidi, edema generalizzato, edema orbitale, edema oculare, edema, tumefazione periferica, tumefazione del viso, tumefazione degli occhi, edema congiuntivale, edema della laringe, edema localizzato, tumefazione del labbro)

-: nessuna reazione avversa riportata con Gradi  $\geq 3$

#### Mastocitosi sistemica avanzata

**Tabella 4. Reazioni avverse segnalate in pazienti con mastocitosi sistemica avanzata trattati con 200 mg dose iniziale di avapritinib nelle sperimentazioni cliniche**

<b>Classificazion e per sistemi e organi/ categoria di frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Tutti i gradi %</b>	<b>Gradi <math>\geq 3</math> %</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Molto comune	Trombocitopenia*	46,8	23,0
	Anemia*	23,0	11,9
	Neutropenia*	21,4	19,0
Comune	Leucopenia*	8,7	2,4
<b>Disturbi psichiatrici</b>			
Comune	Stato confusionale	1,6	-
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Molto comune	Effetto sul senso del gusto*	15,9	0,8
	Disturbo cognitivo	11,9	1,6
Comune	Cefalea	7,9	-
	Compromissione della memoria*	5,6	-
	Capogiro	5,6	-
	Neuropatia periferica <sup>1</sup>	4,8	-
	Emorragia intracranica <sup>2</sup>	2,4	0,8
<b>Patologie dell'occhio</b>			
Comune	Lacrimazione aumentata	6,3	-
<b>Patologie cardiache</b>			
Non comune	Versamento pericardico	0,8	-
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			
Comune	Epistassi	5,6	-
	Versamento pleurico	2,4	-
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
Molto comune	Diarrea	14,3	1,6
	Nausea	12,7	-
Comune	Vomito*	8,7	0,8
	Malattia da reflusso gastroesofageo*	4,8	-

<b>Classificazion e per sistemi e organi/ categoria di frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Tutti i gradi %</b>	<b>Gradi <math>\geq 3</math> %</b>
	Ascite*	4,0	0,8
	Secchezza*	4,0	-
	Stipsi	3,2	-
	Dolore addominale*	3,2	-
	Emorragia gastrointestinale <sup>3</sup>	2,4	1,6
<b>Patologie epatobiliari</b>			
Comune	Iperbilirubinemia*	7,9	0,8
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
Molto comune	Cambiamento del colore dei capelli	15,1	-
Comune	Eruzione cutanea*	7,9	0,8
	Alopecia	7,1	-
Non comune	Reazione di fotosensibilità	0,8	-
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Non comune	Lesione renale acuta*	0,8	-
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
Comune	Artralgia	4,8	0,8
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Molto comune	Edema <sup>4</sup>	69,8	4,8
	Stanchezza*	18,3	2,4
Comune	Dolore	3,2	-
<b>Esami diagnostici</b>			
Comune	Peso aumentato	6,3	-
	Fosfatasi alcalina ematica aumentata	4,8	1,6
	Transaminasi aumentate*	4,8	-
	QT dell'elettrocardiogramma prolungato	1,6	0,8
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>			
Comune	Contusione	3,2	-

<sup>1</sup> Neuropatia periferica (incluse parestesia, neuropatia periferica, ipoestesia)

<sup>2</sup> Emorragia intracranica (inclusi emorragia intracranica, ematoma subdurale)

<sup>3</sup> Emorragia gastrointestinale (incluse emorragia gastrica, emorragia gastrointestinale, melena)

<sup>4</sup> Edema (inclusi edema periorbitale, edema periferico, edema della faccia, edema delle palpebre, ritenzione di liquidi, edema generalizzato, edema, tumefazione periferica, tumefazione del viso, tumefazione degli occhi, edema congiuntivale, edema della laringe, edema localizzato)

\*Inclusi termini aggregati che rappresentino concetti medici simili

-: nessuna reazione avversa riportata

### Mastocitosi sistemica indolente

**Tabella 5. Reazioni avverse segnalate nelle sperimentazioni cliniche in pazienti con mastocitosi sistemica indolente**

<b>Classificazione per sistemi e organi/categoria di frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Avapritinib (25 mg una volta al giorno) + migliore terapia di supporto Tutti i gradi %</b>	<b>Gradi <math>\geq 3</math> %</b>
<b>Disturbi psichiatrici</b>			
Comune	Insonnia	5,7	-
<b>Patologie vascolari</b>			
Comune	Rossore	9,2	1,4

Classificazione per sistemi e organi/categoria di frequenza	Reazioni avverse	Avapritinib (25 mg una volta al giorno) + migliore terapia di supporto Tutti i gradi %	Gradi ≥ 3 %
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
Comune	Reazione di fotosensibilità	2,8	-
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Molto comune	Edema periferico <sup>1</sup>	12,1	-
Comune	Edema della faccia	7,1	-
<b>Esami diagnostici</b>			
Comune	Fosfatasi alcalina ematica aumentata	6,4	0,7

<sup>1</sup>Edema periferico (inclusi edema periferico e tumefazione periferica)

-: nessuna reazione avversa riportata

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Emorragia intracranica

##### *GIST non reseccabile o metastatico*

L'emorragia intracranica si è verificata in 10 (1,7%) dei 585 pazienti con GIST (tutte le dosi) e in 9 (1,6%) dei 550 pazienti con GIST che hanno ricevuto avapritinib a una dose iniziale di 300 mg o 400 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Gli eventi di emorragia intracranica (tutti i gradi) si sono verificati in un intervallo da 8 a 84 settimane dopo l'inizio di avapritinib, con un tempo mediano di insorgenza di 22 settimane. Il tempo mediano al miglioramento e alla risoluzione è stato di 25 settimane per l'emorragia intracranica di Grado ≥ 2.

##### *Mastocitosi sistemica avanzata*

L'emorragia intracranica si è verificata (a prescindere dalla causa) in un totale di 4 (3,2%) dei 126 pazienti con AdvSM che hanno ricevuto avapritinib a una dose iniziale di 200 mg una volta al giorno indipendentemente dalla conta piastrinica prima dell'inizio della terapia. In 3 di questi 4 pazienti l'evento è stato valutato associato ad avapritinib (2,4%). Il rischio di eventi emorragici intracranici è maggiore in pazienti con conta piastrinica < 50 × 10<sup>9</sup>/L. L'emorragia intracranica si è verificata (a prescindere dalla causa) in un totale di 3 (2,5%) dei 121 pazienti con AdvSM che hanno ricevuto una dose iniziale di 200 mg una volta al giorno e avevano una conta piastrinica ≥ 50 × 10<sup>9</sup>/L prima dell'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.4). In 2 dei 3 pazienti l'evento è stato valutato associato ad avapritinib (1,7%). Dei 126 pazienti trattati con la dose iniziale raccomandata di 200 mg una volta al giorno, 5 avevano conta piastrinica < 50 × 10<sup>9</sup>/L prima dell'inizio della terapia e di questi un paziente ha manifestato un'emorragia intracranica.

Gli eventi di emorragia intracranica (tutti i gradi) si sono verificati in un intervallo compreso tra 12,0 e 15,0 settimane dopo l'inizio di avapritinib con un tempo mediano di insorgenza di 12,1 settimane.

Negli studi clinici con avapritinib l'incidenza di emorragia intracranica era maggiore in pazienti che ricevevano una dose iniziale ≥ 300 mg una volta al giorno rispetto ai pazienti che ricevevano la dose iniziale raccomandata di 200 mg una volta al giorno. Dei 50 pazienti che ricevevano una dose iniziale ≥ 300 mg una volta al giorno, otto (16%) hanno manifestato un evento di emorragia intracranica (a prescindere dalla causa) indipendentemente dalla conta piastrinica prima dell'inizio della terapia. In 6 pazienti su 8 l'evento è stato valutato come associato ad avapritinib (12,0%). Di questi 50 pazienti 7 avevano una conta piastrinica < 50 × 10<sup>9</sup>/L prima dell'inizio della terapia, e tra questi, quattro pazienti hanno manifestato una emorragia intracranica, valutata come associata ad avapritinib in 3 casi su 4. Quattro dei 43 pazienti con conta piastrinica ≥ 50 × 10<sup>9</sup>/L prima dell'inizio della terapia hanno manifestato una emorragia intracranica valutata come associata ad avapritinib in 3 casi su 4.

Eventi fatali di emorragia intracranica sono avvenuti in meno dell'1% dei pazienti con AdvSM (tutte le dosi).

La dose massima per pazienti con AdvSM non deve superare 200 mg una volta al giorno.

#### *Mastocitosi sistemica indolente*

Nessuna emorragia intracranica è stata segnalata in 141 pazienti con ISM trattati con 25 mg di avapritinib nelle 24 settimane di durata della Parte 2 dello studio PIONEER.

#### Effetti cognitivi

Nei pazienti che ricevono avapritinib, può verificarsi un ampio spettro di effetti cognitivi che sono generalmente reversibili (tramite intervento). Gli effetti cognitivi sono stati gestiti mediante sospensione e/o riduzione della dose, e il 2,7% ha portato all'interruzione definitiva del trattamento con avapritinib nei pazienti con GIST e AdvSM.

#### *GIST non reseccabile o metastatico*

Gli effetti cognitivi si sono verificati in 194 (33%) dei 585 pazienti con GIST (tutte le dosi) e in 182 (33%) dei 550 pazienti con GIST che hanno ricevuto avapritinib a dosi iniziali di 300 o 400 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti che hanno avuto un evento (di qualsiasi grado), il tempo mediano all'insorgenza è stato di 8 settimane.

La maggior parte degli effetti cognitivi era di Grado 1, quelli di Grado  $\geq 2$  si sono verificati nell'11% dei 550 pazienti. Tra i pazienti che hanno avuto un effetto cognitivo di Grado  $\geq 2$  (che incide sulle attività della vita quotidiana) il tempo mediano al miglioramento è stato di 15 settimane.

La compromissione della memoria si è verificata nel 20% dei pazienti, < 1% di questi eventi è stato di grado 3. I disturbi cognitivi si sono verificati nel 12% dei pazienti; < 1% di questi eventi è stato di grado 3. Lo stato confusionale si è verificato nel 5% dei pazienti; < 1% di questi eventi è stato di grado 3. L'encefalopatia si è verificata in < 1% dei pazienti; < 1% di questi eventi è stato di grado 3. Le reazioni avverse gravi di effetti cognitivi sono state riferite per 9 dei 585 (1,5%) pazienti con GIST (tutte le dosi), di cui 7 dei 550 (1,3%) pazienti sono stati osservati nel gruppo di GIST trattato con una dose iniziale di 300 o 400 mg una volta al giorno.

In generale, l'1,3% dei pazienti ha richiesto l'interruzione permanente di avapritinib per un effetto cognitivo.

Gli effetti cognitivi si sono verificati nel 37% dei pazienti di età  $\geq 65$  anni che hanno ricevuto una dose iniziale di 300 o 400 mg una volta al giorno.

#### *Mastocitosi sistemica avanzata*

Gli effetti cognitivi si sono verificati in 51 (26%) dei 193 pazienti con AdvSM (tutte le dosi) e in 23 (18%) dei 126 pazienti con AdvSM che hanno ricevuto avapritinib alla dose iniziale di 200 mg (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con AdvSM trattati con una dose iniziale di 200 mg che hanno avuto un evento (di qualsiasi grado), il tempo mediano all'insorgenza è stato di 12 settimane (intervallo: da 0,1 a 108,1 settimane).

La maggior parte degli effetti cognitivi era di Grado 1, quelli di Grado  $\geq 2$  si sono verificati nel 7% dei 126 pazienti trattati con una dose iniziale di 200 mg. Tra i pazienti che hanno manifestato un effetto cognitivo di Grado  $\geq 2$  (che incide sulle attività della vita quotidiana) il tempo mediano al miglioramento è stato di 6 settimane.

Nei pazienti con AdvSM trattati con una dose iniziale di 200 mg, il disturbo cognitivo si è verificato nel 12% dei pazienti, la compromissione della memoria nel 6% dei pazienti e lo stato confusionale si è verificato nel 2% dei pazienti. Nessuno di questi eventi era di Grado 4.

Reazioni avverse gravi di effetti cognitivi sono state riportate in 1 dei 193 (< 1%) pazienti con AdvSM (tutte le dosi), nessuna è stata osservata nel gruppo AdvSM che ha ricevuto una dose iniziale di 200 mg una volta al giorno.

In generale, l'1,6% dei pazienti con AdvSM (tutte le dosi) ha richiesto l'interruzione definitiva di avapritinib per una reazione avversa cognitiva, l'8% ha richiesto la sospensione della dose e il 9% una riduzione della dose.

Gli effetti cognitivi si sono verificati nel 20% dei pazienti di età  $\geq 65$  anni che hanno ricevuto una dose iniziale di 200 mg una volta al giorno.

#### *Mastocitosi sistemica indolente*

Nella Parte 2 dello studio PIONEER, effetti cognitivi si sono verificati nel 2,8% dei pazienti con ISM trattati con 25 mg di avapritinib (vedere paragrafo 4.4); tutti gli effetti cognitivi sono stati di Grado 1 o 2. Nel complesso, nessuno dei pazienti trattati con avapritinib nella Parte 2 dello studio PIONEER ha richiesto l'interruzione definitiva del trattamento a causa di effetti cognitivi.

#### Reazioni avverse anafilattiche

#### *Mastocitosi sistemica indolente*

L'anafilassi è una manifestazione clinica comune dell'ISM. Nella Parte 2 dello studio PIONEER, i pazienti trattati con 25 mg di avapritinib hanno avuto un numero minore di episodi di anafilassi nel tempo (5% durante il periodo di screening di  $\sim 8$  settimane vs 1% durante la Parte 2).

#### Anziani

#### *GIST non reseccabile o metastatico*

In NAVIGATOR e VOYAGER (N = 550) (vedere paragrafo 5.1), il 39% dei pazienti era di età pari o superiore a 65 anni e il 9% di età pari o superiore a 75 anni. Rispetto ai pazienti più giovani (< 65 anni), un maggior numero di pazienti di età  $\geq 65$  anni ha segnalato reazioni avverse che hanno portato a riduzioni della dose (55% rispetto al 45%) e a interruzione della dose (18% rispetto al 4%). I tipi di reazioni avverse segnalate erano simili a prescindere dall'età. I pazienti più anziani hanno riferito più reazioni avverse di Grado 3 o superiore rispetto ai pazienti più giovani (63% rispetto a 50%).

#### *Mastocitosi sistemica avanzata*

Nei pazienti trattati a 200 mg in EXPLORER e PATHFINDER (N = 126) (vedere paragrafo 5.1), il 63% dei pazienti era di età pari o superiore a 65 anni e il 21% di età pari o superiore a 75 anni. Rispetto ai pazienti di età inferiore (< 65 anni), un maggior numero di pazienti con  $\geq 65$  anni di età ha segnalato reazioni avverse che hanno portato a riduzioni della dose (il 62% rispetto al 73%). Una percentuale simile di pazienti ha segnalato reazioni avverse che hanno portato all'interruzione della dose (il 9% rispetto al 6%). I tipi di reazioni avverse segnalate erano simili a prescindere dall'età. I pazienti più anziani hanno riferito più reazioni avverse di Grado 3 (63,3%) o superiore rispetto ai pazienti di età inferiore (53,2%).

#### *Mastocitosi sistemica indolente*

Nella Parte 2 dello studio PIONEER (N = 141) (vedere paragrafo 5.1), 9 (6%) pazienti avevano un'età pari o superiore a 65 anni e 1 (< 1%) paziente aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Non sono stati inclusi pazienti di età superiore a 84 anni. Nel complesso, non sono state osservate differenze significative nella sicurezza tra pazienti di età  $\geq 65$  anni e quelli di età < 65 anni.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

L'esperienza di casi di sovradosaggio segnalati negli studi clinici con avapritinib è limitata. La dose massima di avapritinib studiata clinicamente è di 600 mg per via orale una volta al giorno. Le reazioni avverse osservate a questa dose sono state coerenti con il profilo di sicurezza a 300 mg o 400 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.8).

### Gestione

Non vi è alcun antidoto noto per il sovradosaggio di avapritinib. In caso di sospetto sovradosaggio, avapritinib deve essere sospeso e si devono mettere in atto cure di supporto. In base all'ampio volume di distribuzione di avapritinib e al suo esteso legame alle proteine, è improbabile che la dialisi determini una rimozione significativa di avapritinib.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitore della protein chinasi, codice ATC: L01EX18.

### Meccanismo d'azione

Avapritinib è un inibitore della chinasi di tipo 1 che ha dimostrato attività biochimiche *in vitro* nei mutanti PDGFRA D842V e KIT D816V associati alla resistenza a imatinib, sunitinib e regorafenib con metà delle concentrazioni massime inibenti ( $IC_{50}$ ) rispettivamente di 0,24 nM e 0,27 nM, e una maggiore potenza contro mutanti clinicamente rilevanti dell'esone 11 di KIT, dell'esone 11/17 di KIT e dell'esone 17 di KIT rispetto che contro l'enzima wild-type di KIT.

Nei saggi cellulari avapritinib ha inibito la autofosforilazione di KIT D816V e PDGFRA D842V con  $IC_{50}$  rispettivamente di 4 nM e 30 nM. Nei saggi cellulari avapritinib ha inibito la proliferazione delle linee cellulari mutanti di KIT, incluse una linea cellulare di mastocitoma murino e una linea cellulare di leucemia mastocitaria umana. Avapritinib ha mostrato anche attività inibitoria della crescita nel modello xenograft di mastocitoma murino con mutazione dell'esone 17 di KIT.

### Effetti farmacodinamici

#### *Potenziale per prolungare l'intervallo QT*

La capacità di avapritinib di prolungare l'intervallo QT è stata valutata in 27 pazienti a cui è stato somministrato avapritinib a dosi di 300/400 mg (1,33 volte la dose raccomandata di 300 mg per i pazienti con GIST, da 12 a 16 volte la dose raccomandata di 25 mg per i pazienti con ISM) una volta al giorno in uno studio in aperto, a braccio singolo, condotto su pazienti con GIST. La variazione media stimata rispetto al basale nel QTcF è stata di 6,55 ms (intervallo di confidenza [IC] al 90%: da 1,80 a 11,29) alla  $C_{max}$  della media geometrica osservata allo stato stazionario di 899 ng/mL (12,8 volte più elevata della media geometrica della  $C_{max}$  di avapritinib allo stato stazionario, alla dose di 25 mg una volta al giorno, nei pazienti con ISM). Non è stato osservato alcun effetto sulla frequenza cardiaca o sulla conduzione cardiaca (intervalli PR, QRS e RR).

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Studi clinici in GIST non resecabile o metastatico

L'efficacia e la sicurezza di avapritinib sono state valutate in una sperimentazione clinica multicentrica, a braccio singolo, in aperto (BLU-285-1101; NAVIGATOR). I pazienti con una diagnosi confermata di GIST e uno stato di prestazione (PS) dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) da 0 a 2 (il 58% e il 3% dei pazienti aveva uno stato ECOG rispettivamente 1 e 2)

sono stati inclusi nello studio. Un totale di 217 pazienti ha ricevuto una dose iniziale di 300 mg o 400 mg una volta al giorno.

L'efficacia è stata valutata sulla base del tasso di risposta complessivo (ORR) secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) v1.1 modificati per i pazienti con GIST non resecabile o metastatico (mRECIST v1.1) e della durata della risposta (DOR), come valutata da una revisione centrale indipendente in cieco (BICR).

Inoltre, un totale di 239 pazienti ha ricevuto il trattamento con avapritinib alla relativa dose iniziale in una sperimentazione randomizzata di fase 3 in aperto ancora in corso (BLU-285-1303; VOYAGER), nella quale la PFS rappresenta l'endpoint primario. In questa sperimentazione, ulteriori 96 pazienti hanno ricevuto avapritinib dopo progressione della malattia durante il trattamento di controllo con regorafenib (crossover). All'ultima data di cut-off dei dati fissata al 9 marzo 2020, la durata mediana del trattamento era di 8,9 mesi nei pazienti con GIST portatori della mutazione PDGFRA D842V inclusi in questo studio, il che fornisce alcuni dati comparativi di sicurezza preliminari.

#### *Mutazione PDGFRA D842V*

Un totale di 38 pazienti con GIST non resecabile o metastatico positivo alla mutazione PDGFRA D842V è stato arruolato e trattato con avapritinib a una dose iniziale di 300 mg o 400 mg una volta al giorno. Nello studio NAVIGATOR, il 71% dei pazienti con GIST non resecabile o metastatico positivo alla mutazione PDGFRA D842V ha avuto riduzioni della dose a 200 mg o 100 mg una volta al giorno durante il corso della terapia. Il tempo mediano di riduzione della dose è stato di 12 settimane. I pazienti con GIST dovevano avere una malattia non resecabile o metastatica e avere una mutazione documentata PDGFRA D842V determinata mediante un test diagnostico disponibile a livello locale. A 12 mesi, 27 pazienti ricevevano ancora avapritinib: il 22% riceveva 300 mg una volta al giorno, il 37% riceveva 200 mg una volta al giorno e il 41% riceveva 100 mg una volta al giorno.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano: età mediana di 64 anni (range: da 29 a 90 anni), il 66% di sesso maschile, il 66% era di razza bianca, PS ECOG di 0-2 (il 61% e il 5% dei pazienti aveva uno stato ECOG rispettivamente di 1 e 2), il 97% presentava una malattia metastatica, la lesione target più grande era > 5 cm per il 58%, il 90% aveva avuto una precedente resezione chirurgica e un numero mediano di precedenti linee di trattamento con inibitori tirosin-chinasici di 1 (range: da 0 a 5).

I risultati di efficacia provenienti dallo studio BLU-285-1101 (NAVIGATOR) per i pazienti con GIST che presentano la mutazione PDGFRA D842V sono riassunti nella Tabella 6. I dati rappresentano una durata mediana del follow-up di 26 mesi tra tutti i pazienti con mutazioni PDGFRA D842V che erano in vita, l'OS mediana non è stata raggiunta con il 74% dei pazienti in vita. La sopravvivenza libera da progressione mediana è stata di 24 mesi. Riduzioni radiografiche del tumore sono state osservate nel 98% dei pazienti.

**Tabella 6. Risultati di efficacia per mutazione PDGFRA D842V nei pazienti con GIST (studio NAVIGATOR)**

Parametro di efficacia	N = 38
ORR mRECIST 1.1 <sup>1</sup> , (%) (IC al 95%)	95 (82,3; 99,4)
CR	13
PR	82
DOR (mesi), mediana (IC)	22,1 (14,1; NV)

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; CR=risposta completa; DOR=durata della risposta; mRECIST 1.1=criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi v1.1 modificata per i pazienti con GIST non resecabile o metastatico; N=numero di pazienti; NV=non valutabile; ORR=tasso di risposta complessivo; PR=risposta parziale

<sup>1</sup> L'ORR è definita come pazienti che hanno ottenuto una CR o PR (CR + PR)

Nei pazienti con GIST positivo alla mutazione PDGFRA D842V trattati a dosi iniziali di 300 o 400 mg una volta al giorno, l'ORR in base alla revisione radiologica centrale mediante i criteri mRECIST v1.1 era del 95%.

Sulla base dei risultati preliminari dello studio di fase 3 in corso BLU-285-1303 (VOYAGER) in un sottogruppo di 13 pazienti con mutazioni PDGFRA D842V, è stata riferita una risposta parziale in 3 dei 7 pazienti nel gruppo con avapritinib (43% ORR) e in nessuno dei 6 pazienti nel gruppo con regorafenib (0% ORR). La PFS mediana non era stimabile nei pazienti con mutazioni PDGFRA D842V randomizzati ad avapritinib (IC al 95%: 9,7-NV) rispetto a 4,5 mesi nei pazienti trattati con regorafenib (IC al 95%: 1,7-NV).

#### Studi clinici condotti sulla mastocitosi sistemica avanzata

L'efficacia e la sicurezza di avapritinib sono state valutate in una sperimentazione clinica di fase 2 multicentrica, a braccio singolo, in aperto BLU-285-2202 (PATHFINDER). I pazienti arruolabili dovevano avere un ECOG PS da 0 a 3. I pazienti con AHN a rischio alto e molto alto, come ad esempio LMA o MDS ad alto rischio, e con tumori maligni positivi al cromosoma Philadelphia sono stati esclusi. Le cure mediche palliative e le terapie di supporto erano consentite. La popolazione valutabile per la risposta in base ai criteri IWG-MRT-ECNM modificati, come sono stati definiti da un comitato centrale, includeva pazienti con una diagnosi di AdvSM che hanno ricevuto almeno 1 dose di avapritinib, hanno eseguito almeno 2 valutazioni del midollo osseo post-basali e sono stati rimasti nello studio per almeno 24 settimane, o hanno effettuato una visita di fine studio. Il principale risultato clinico di efficacia era ORR in base ai criteri IWG-MRT-ECNM modificati, come sono stati definiti dal comitato centrale.

Dei 107 pazienti arruolati nello studio, 67 avevano ricevuto in precedenza almeno una terapia sistemica e sono stati trattati con una dose iniziale di 200 mg per via orale una volta al giorno.

La valutazione dell'endpoint primario di efficacia era basata su un totale di 47 pazienti con AdvSM, valutabili secondo i criteri di risposta IWG-MRT-ECNM modificati e arruolati nello studio, che in precedenza abbiano ricevuto almeno una terapia sistemica e una dose iniziale di 200 mg di avapritinib una volta al giorno con il 78,7% dei pazienti che aveva ricevuto in precedenza midostaurina, il 17,0% cladribina in precedenza, il 14,9% interferone alfa in precedenza, il 10,6% idrossicarbamide in precedenza e il 6,4% azacitidina in precedenza. Trentasette (79%) dei 47 pazienti con AdvSM che avevano ricevuto in precedenza almeno una terapia sistemica ed una dose iniziale di 200 mg di avapritinib hanno subito una o più riduzioni della dose durante il corso della terapia con un tempo mediano alla riduzione della dose di 6 settimane. Le caratteristiche della popolazione in studio erano: età mediana di 69 anni (intervallo: da 31 a 86 anni), 70% maschi, 92% bianchi. ECOG PS di 0-13 (il 66% ed il 34% dei pazienti avevano rispettivamente un ECOG PS di 0-1 e 2-3), e l'89% aveva una mutazione riscontrabile KIT D816V. Prima dell'inizio del trattamento con avapritinib, l'infiltrazione mediana di mastociti del midollo osseo era del 70%, il livello sierico mediano di triptasi era di 325 ng/mL e la frazione mediana di allele mutante (MAF) di KIT D816V era del 26,2%.

I risultati di efficacia nei pazienti con AdvSM arruolati nello studio, che avevano ricevuto in precedenza almeno una terapia sistemica ed una dose iniziale di 200 mg di avapritinib una volta al giorno con una durata mediana di follow-up di 12 mesi, sono riepilogati nella Tabella 7.

**Tabella 7. Risultati di efficacia per pazienti con mastocitosi sistemica avanzata che hanno ricevuto in precedenza almeno una terapia sistemica nello studio PATHFINDER**

Parametro di efficacia	Complessivo	ASM	SM-AHN	MCL
<b>ORR<sup>1</sup> per IWG-MRT-ECNM modificato, n (%) (95% intervallo di confidenza)</b>	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)
<b>Risposta per IWG, MRT, categoria ECNM, n (%)</b>				
<b>CR</b>	1 (2)	0	1 (3)	0
<b>CRh</b>	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
<b>PR</b>	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
<b>CI</b>	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
<b>DOR<sup>2</sup> (mesi), mediana (95% intervallo di confidenza)</b>	N = 28 NR (NV, NV)	N = 5 NR (NV, NV)	N = 19 NR (NV, NV)	N = 4 NR (NE, NE)
<b>DOR tasso a 12 mesi, %</b>	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>DOR tasso a 24 mesi, %</b>	85,6	NE	83,3	NE
<b>Tempo alla risposta (mesi), mediana (min, max)</b>	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)
<b>Tempo a CR/CRh (mesi), mediana (min, max)</b>	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

Abbreviazioni: CI=miglioramento clinico; CR=risposta completa; CRh=risposta completa con recupero parziale della conta ematica periferica; DOR=durata della risposta; NV=non valutabile; NR=non raggiunto; ORR=tasso di risposta complessivo; PR=risposta parziale

<sup>1</sup> ORR IWG-MRT-ECNM modificato viene definito come pazienti che hanno ottenuto una CR, CRh, PR o CI (CR + CRh + PR+CI)

<sup>2</sup> Stimata dall'analisi Kaplan-Meier

Fra i pazienti trattati con avapritinib ad una dose iniziale di 200 mg una volta al giorno dopo almeno una terapia sistemica precedente, l'83,1% dei pazienti ha manifestato una riduzione  $\geq 50\%$  dei mastociti midollari con il 58,5% dei pazienti con una completa eliminazione degli aggregati di mastociti nel midollo osseo; l'88,1% dei pazienti ha subito una riduzione  $\geq 50\%$  della triptasi nel siero con il 49,3% con una riduzione  $< 20$  ng/mL della triptasi nel siero; il 68,7% dei pazienti ha manifestato una riduzione  $\geq 50\%$  nel MAF KIT D816V nel sangue e il 60,0% dei pazienti ha subito una riduzione  $\geq 35\%$  del volume della milza rispetto al basale.

In uno studio di Fase 1 di supporto, multicentrico, a braccio singolo, in aperto, BLU-285-2101 (EXPLORER), in base ai criteri IWG-MRT-ECNM l'ORR era del 73% (intervallo di confidenza al 95%: 39,0 – 94,0) per 11 pazienti affetti con AdvSM che in precedenza avevano ricevuto almeno una terapia sistemica e una dose iniziale di 200 mg di avapritinib una volta al giorno.

### Studi clinici nella mastocitosi sistemica indolente

L'efficacia e la sicurezza di avapritinib sono state valutate nello studio BLU-285-2203 (PIONEER), uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in 3 parti, condotto in pazienti adulti con ISM con sintomi da moderati a severi, non adeguatamente controllati con la migliore terapia di supporto. Nella Parte 2 (parte principale "pivotal"), i pazienti sono stati randomizzati per ricevere avapritinib alla dose raccomandata di 25 mg per via orale una volta al giorno con la migliore terapia di supporto (141 pazienti), rispetto al placebo con la migliore terapia di supporto (71 pazienti). La parte randomizzata dello studio consisteva in un periodo di 24 settimane. La Parte 3 dello studio BLU-285-2203 è tuttora in corso.

L'endpoint primario nella Parte 2 era la variazione media dal basale alla settimana 24 del punteggio totale dei sintomi (*total symptom score*, TSS) misurata con il modulo di valutazione dei sintomi nell'ISM (*ISM Symptom Assessment Form*, ISM-SAF). L'ISM-SAF è uno strumento di rilevazione degli esiti riferiti dai pazienti, costituito da un questionario a 12 voci elaborato specificamente per valutare i sintomi nei pazienti con ISM. I punteggi della severità riferita dai pazienti per 11 sintomi dell'ISM (dolore osseo, dolore addominale, nausea, macchie, sensazione di prurito, rossore, stanchezza, capogiro, nebbia cerebrale, cefalea, diarrea; 0 = nessuno; 10 = peggiore immaginabile) sono sommati per calcolare il TSS (intervallo: 0-110), dove i punteggi più elevati rappresentano il maggiore impatto dei sintomi. La 12<sup>a</sup> voce del questionario valuta il numero di episodi di diarrea.

Ai fini dello studio, i pazienti arruolati dovevano avere un punteggio totale dei sintomi (TSS) pari o superiore a 28 allo screening. I pazienti dovevano non avere conseguito un adeguato controllo dei sintomi, per 1 o più sintomi al basale, con almeno 2 terapie sintomatiche, che includono ma non sono limitate a antistaminici anti-H1, antistaminici anti-H2, inibitori della pompa protonica, inibitori dei leucotrieni, sodio cromoglicato, corticosteroidi o omalizumab.

Ulteriori endpoint secondari chiave di efficacia riferiti dai pazienti erano la percentuale di pazienti trattati con avapritinib che conseguivano una riduzione del TSS di  $\geq 50\%$  e  $\geq 30\%$ , dal basale alla settimana 24, rispetto al placebo. Le misure oggettive del burden mastocitario sono state riportate anche come endpoint secondari chiave di efficacia e comprendevano la percentuale di pazienti con riduzione di  $\geq 50\%$ , dal basale alla settimana 24, della triptasi sierica, della frazione di allele di KIT D816V nel sangue periferico e dei mastociti del midollo osseo.

Le caratteristiche della popolazione di studio erano: età mediana di 51 anni (intervallo: da 18 a 79 anni), 73% di sesso femminile, 80% bianchi e 94% con mutazione KIT D816V. Al basale, il TSS medio era 50,93 (intervallo: da 12,1 a 104,4), il livello sierico mediano di triptasi era 39,20 ng/mL (intervallo: da 3,6 a 501,6 ng/mL), la frazione mediana di allele mutante di KIT D816V era dello 0,32% mediante reazione a catena della polimerasi digitale a goccia (*digital-droplet polymerase chain reaction*, ddPCR) e l'infiltrazione mediana di mastociti del midollo osseo era del 7%.

La maggior parte dei pazienti (99,5%) riceveva la migliore terapia di supporto concomitante al basale (mediana di 3 terapie). Le terapie più comuni erano antistaminici anti-H1 (98,1%), antistaminici anti-H2 (66%), inibitori dei leucotrieni (34,9%), sodio cromoglicato (32,1%).

Il trattamento con avapritinib ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi per tutti gli endpoint di efficacia primari e secondari chiave, rispetto al placebo, come riepilogato nella Tabella 8.

**Tabella 8. Riduzione del TSS all'ISM-SAF e delle misure di burden mastocitario in pazienti con mastocitosi sistemica indolente nello studio PIONEER alla settimana 24**

<b>Parametro di efficacia</b>	<b>AYVAKYT (25 mg una volta al giorno) + BSC N = 141</b>	<b>Placebo + BSC N = 71</b>	<b>Valore p unilaterale</b>
<b>TSS all'ISM-SAF</b>			
<b>Variazione media del TSS</b>			

Variazione rispetto al basale (IC al 95%)	-15,58 (-18,61; -12,55)	-9,15 (-13,12; -5,18)	0,003
Differenza rispetto al placebo (IC al 95%)	-6,43* (-10,90; -1,96)		
% di pazienti che conseguono una riduzione $\geq 50\%$ del TSS (IC al 95%)	25 (17,9; 32,8)	10 (4,1; 19,3)	0,005
% di pazienti che conseguono una riduzione $\geq 30\%$ del TSS (IC al 95%)	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
<b>Misure del burden mastocitario</b>			
% di pazienti con una riduzione $\geq 50\%$ della triptasi sierica (IC al 95%)	N = 141 <b>54</b> (45,3; 62,3)	N = 71 <b>0</b> (0,0; 5,1)	< 0,0001
% di pazienti con una riduzione $\geq 50\%$ della frazione di allele di KIT D816V nel sangue periferico o non rilevabile (IC al 95%)	N = 118 <b>68</b> (58,6; 76,1)	N = 63 <b>6</b> (1,8; 15,5)	< 0,0001
% di pazienti con una riduzione $\geq 50\%$ dei mastociti del midollo osseo o senza aggregati (IC al 95%)	N = 106 <b>53</b> (42,9; 62,6)	N = 57 <b>23</b> (12,7; 35,8)	< 0,0001

Abbreviazioni: BSC = migliore terapia di supporto; IC = intervallo di confidenza; ISM-SAF = modulo di valutazione dei sintomi nella mastocitosi sistemica indolente; TSS = punteggio totale dei sintomi  
 \* La riduzione del TSS è il risultato di una diminuzione media di tutti i sintomi individuali che costituiscono l'ISM-SAF.

L'efficacia a lungo termine di avapritinib è valutata in un'estensione in aperto dello studio PIONEER in pazienti trattati con 25 mg di avapritinib (Parte 3). Nel complesso, 201 pazienti sono passati dalla Parte 2 alla Parte 3 dello studio PIONEER. I pazienti trattati con avapritinib nella Parte 2 hanno continuato a riferire miglioramenti del TSS nel tempo, fino a circa 48 settimane (Parte 3 C7D1) di trattamento, con una variazione media del TSS rispetto al basale di -18,05 punti (IC al 95% -21,55, -14,56). I pazienti trattati con placebo nella Parte 2 e che hanno ricevuto avapritinib nella Parte 3 hanno mostrato riduzioni aggiuntive sostanziali dei punteggi TSS nelle prime 24 settimane di trattamento (Parte 3 C7D1), con una variazione media totale del TSS rispetto al basale di -19,71 punti (IC al 95% -24,32, -15,11), che comprendeva un'ulteriore riduzione di 10,78 punti dal basale della Parte 3 appena prima del passaggio ad avapritinib.

#### Popolazione anziana

##### *GIST metastatico o non resecabile*

Il 42% dei pazienti che hanno ricevuto AYVAKYT a una dose iniziale di 300 mg e 400 mg una volta al giorno in NAVIGATOR era di età pari o superiore a 65 anni. In generale, non sono state osservate

differenze in termini di efficacia rispetto a pazienti più giovani. Sono disponibili solo dati limitati provenienti dall'uso di avapritinib nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni (8% (3 su 38)).

#### *Mastocitosi sistemica avanzata*

Dei 47 pazienti che hanno ricevuto AYVAKYT ad una dose iniziale di 200 mg e che hanno ricevuto almeno una terapia sistemica in precedenza nello studio PATHFINDER, il 64% aveva un'età pari o superiore ai 65 anni, mentre il 21% aveva un'età pari o superiore ai 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive nell'efficacia tra i pazienti  $\geq 65$  anni e  $< 65$  anni.

#### *Mastocitosi sistemica indolente*

Dei 141 pazienti con ISM che hanno ricevuto AYVAKYT nella Parte 2 (parte principale "pivotal") dello studio PIONEER, 9 (6%) pazienti avevano un'età pari o superiore a 65 anni, mentre 1 ( $< 1\%$ ) paziente aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Non sono stati inclusi pazienti di età superiore a 84 anni. Nel complesso, non sono state osservate differenze significative nell'efficacia tra i pazienti di età  $\geq 65$  anni e quelli di età  $< 65$  anni.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con AYVAKYT in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con un tumore solido recidivante/refrattario positivo a mutazioni in KIT o PDGFRA (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con AYVAKYT in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per mastocitosi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con una procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo la somministrazione di avapritinib una volta al giorno, lo stato stazionario è stato raggiunto in 15 giorni.

#### GIST metastatico o non resecabile (dose di 300 mg una volta al giorno)

Dopo una dose singola e dosi ripetute di avapritinib, l'esposizione sistemica di avapritinib era proporzionale alla dose, nel range di dose da 30 a 400 mg una volta al giorno in pazienti con GIST metastatico o non resecabile. La concentrazione massima ( $C_{max}$ ) della media geometrica dello stato stazionario (CV%) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo ( $AUC_{0-tau}$ ) di avapritinib a 300 mg una volta al giorno è stata rispettivamente di 813 ng/mL (52%) e 15 400 h•ng/mL (48%). Il rapporto di accumulo della media geometrica dopo somministrazione ripetuta è stato da 3,1 a 4,6.

#### Mastocitosi sistemica avanzata (dose di 200 mg una volta al giorno)

La concentrazione massima ( $C_{max}$ ) allo stato stazionario e l'AUC di avapritinib sono aumentate proporzionalmente alla dose, nell'intervallo di dose compreso tra 30 e 400 mg una volta al giorno nei pazienti affetti da AdvSM. La  $C_{max}$  della media geometrica allo stato stazionario (CV%) e l' $AUC_{0-24}$  di avapritinib a 200 mg una volta al giorno erano rispettivamente di 377 ng/mL (62%) e 6 600 h•ng/mL (54%). Il rapporto di accumulo della media geometrica dopo somministrazione ripetuta (30-400 mg) era compreso tra 2,6 e 5,8.

#### Mastocitosi sistemica indolente (dose di 25 mg una volta al giorno)

La  $C_{max}$  e l'AUC di avapritinib sono aumentate in modo proporzionale nell'intervallo di dose compreso tra 25 mg e 100 mg una volta al giorno nei pazienti affetti da ISM. La media geometrica (CV%) della  $C_{max}$  allo stato stazionario e l' $AUC_{0-24}$  di avapritinib alla dose di 25 mg una volta al

giorno erano rispettivamente di 70,2 ng/mL (47,8%) e 1 330 h•ng/mL (49,5%). La media geometrica del rapporto di accumulo dopo somministrazione ripetuta era pari a 3,59.

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione di singole dosi orali di avapritinib da 25 a 400 mg, il tempo mediano alla concentrazione di picco ( $T_{max}$ ) variava da 2 a 4 ore post-dose. La biodisponibilità assoluta non è stata determinata. La biodisponibilità orale media di avapritinib stimata nella popolazione di pazienti con GIST e AdvSM è inferiore rispettivamente del 16% e del 47%, in confronto ai pazienti affetti da ISM.

### Effetto del cibo

La  $C_{max}$  e l' $AUC_{inf}$  di avapritinib erano aumentate rispettivamente del 59% e del 29% nei soggetti sani a cui era stato somministrato avapritinib dopo un pasto ad alto contenuto di grassi (circa 909 calorie, 58 grammi di carboidrati, 56 grammi di grasso e 43 grammi di proteine), rispetto alla  $C_{max}$  e alla  $AUC_{inf}$  dopo il digiuno notturno.

### Distribuzione

Avapritinib è legato al 98,8% alle proteine plasmatiche umane *in vitro* e il legame non è dipendente dalla concentrazione. Il rapporto sangue/plasma è di 0,95. Il volume di distribuzione centrale apparente di avapritinib stimato nella popolazione ( $V_c/F$ ) è di 971 L a un peso corporeo magro mediano di 54 kg. La variabilità inter-individuale del  $V_c/F$  è del 50,1%.

### Biotrasformazione

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che il metabolismo ossidativo di avapritinib è mediato principalmente da CYP3A4, CYP3A5 e in misura minore da CYP2C9. I relativi contributi di CYP2C9 e CYP3A al metabolismo *in vitro* di avapritinib sono stati rispettivamente del 15,1% e dell'84,9%. La formazione del metabolita glucuronide M690 è catalizzata principalmente dall'enzima UGT1A3.

Dopo una singola dose di circa 310 mg (~ 100  $\mu$ Ci) [ $^{14}$ C] di avapritinib in soggetti sani, l'ossidazione, la glucuronidazione, la deaminazione ossidativa e la *N*-dealchilazione sono state la principale via metabolica. Avapritinib non modificato (49%) e i metaboliti, M690 (glucuronide idrossilico, 35%) e M499 (deaminazione ossidativa, 14%) sono stati i principali componenti radioattivi circolanti. Dopo la somministrazione orale di avapritinib 300 mg una volta al giorno nei pazienti, l' $AUC$  allo stato stazionario degli enantiomeri costitutivi di M499, BLU111207 e BLU111208 è circa il 35% e il 42% dell' $AUC$  di avapritinib. Alla dose di 25 mg una volta al giorno, il rapporto metabolita/farmaco immodificato per BLU111207 e BLU111208 era rispettivamente del 10,3% e del 17,5%. Rispetto ad avapritinib ( $IC_{50}$  = 4 nM), gli enantiomeri BLU111207 ( $IC_{50}$  = 41,8 nM) e BLU111208 ( $IC_{50}$  = 12,4 nM) sono rispettivamente 10,5 e 3,1 volte meno potenti contro KIT D816V *in vitro*.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che avapritinib è un inibitore diretto del CYP3A4 e un inibitore tempo-dipendente del CYP3A4, a concentrazioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.5). *In vitro*, avapritinib non ha inibito CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

*In vitro*, a concentrazioni clinicamente rilevanti, avapritinib ha indotto CYP3A (vedere paragrafo 4.5). *In vitro*, avapritinib non ha indotto CYP1A2 o CYP2B6 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

## Eliminazione

Dopo la somministrazione di dosi singole di AYVAKYT in pazienti affetti da GIST, AdvSM e ISM, l'emivita media di eliminazione plasmatica di avapritinib era compresa rispettivamente tra 32 e 57 ore, tra 20 e 39 ore e tra 38 e 45 ore.

La clearance media apparente (CL/F) di avapritinib stimata nella popolazione era di 16,9 L/h. Nei pazienti con AdvSM, la CL/F tempo-dipendente il Giorno 9 risultava ridotta al 39,4%, rispetto ai pazienti con GIST e ISM. La variabilità inter-individuale della CL/F è del 44,4%.

Dopo una singola dose orale di circa 310 mg (~ 100 µCi) [<sup>14</sup>C] di avapritinib a soggetti sani, il 70% della dose radioattiva è stata rinvenuta nelle feci e il 18% escreto nelle urine. Avapritinib invariato ha inciso per circa l'11% e lo 0,23% della dose radioattiva somministrata escreta rispettivamente nelle feci e nelle urine.

## Effetti di avapritinib sulle proteine di trasporto

*In vitro*, avapritinib non è un substrato di P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K e BSEP a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Avapritinib è un inibitore di P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K e BSEP *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). *In vitro*, avapritinib non ha inibito OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 o OCT2 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

## Principi attivi riduttori dell'acidità gastrica

Non sono stati effettuati studi clinici di interazione tra farmaci. In base alle analisi di farmacocinetica di popolazione e non compartimentali, l'effetto degli agenti che riducono l'acidità gastrica sulla biodisponibilità di avapritinib non è clinicamente rilevante.

## Popolazioni speciali

Le analisi di farmacocinetica di popolazione indicano che età (18-90 anni), peso corporeo (40-156 kg), sesso e la concentrazione di albumina non hanno alcun effetto sull'esposizione ad avapritinib. L'uso concomitante di inibitori di pompa protonica (PPI) sulla biodisponibilità (F) e il peso corporeo magro sul volume apparente centrale di distribuzione (Vc/F) sono stati identificati come covariate statisticamente significative, con impatto sull'esposizione ad avapritinib. Il peso corporeo magro (da 30 a 80 kg) ha mostrato un impatto modesto sulla C<sub>max</sub> allo stato stazionario (+/- 5%), mentre l'uso concomitante di PPI ha portato alla riduzione di circa il 19% di AUC e C<sub>max</sub>. Questi effetti minori sull'esposizione non sono clinicamente significativi considerata la variabilità farmacocinetica (> 40% CV) e non si prevede che influiscano su efficacia o sicurezza. Non è stato rilevato nessun effetto significativo della razza sulla farmacocinetica di avapritinib, sebbene il basso numero di soggetti neri (N = 27) e asiatici (N = 26) limiti le conclusioni che si possono trarre sulla base della razza.

## *Compromissione epatica*

Dal momento che l'eliminazione epatica è la principale via di escrezione per avapritinib, la compromissione epatica può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di avapritinib. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, le esposizioni ad avapritinib erano simili tra 72 soggetti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale entro il limite superiore della norma [ULN] e AST > ULN o bilirubina totale > 1 a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi AST), 13 soggetti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale > 1,5 a 3,0 volte ULN e qualsiasi AST) e 402 soggetti con normale funzionalità epatica (bilirubina totale e AST entro l'ULN). In uno studio clinico di valutazione dell'effetto della compromissione epatica severa sulla farmacocinetica di avapritinib dopo somministrazione di una dose orale singola di 100 mg di avapritinib, l'AUC non legata media è risultata del 61% più elevata nei soggetti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C), rispetto ai soggetti sani abbinati con normale funzionalità epatica. Una dose iniziale inferiore è raccomandata nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

### *Compromissione renale*

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, le esposizioni di avapritinib erano simili tra 136 soggetti con compromissione renale lieve (CLcr 60-89 mL/min), 52 soggetti con compromissione renale moderata (CLcr 30-59 mL/min) e 298 soggetti con normale funzionalità renale (CLcr da  $\geq 90$  mL/min), il che suggerisce che non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. La farmacocinetica di avapritinib in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15-29 mL/min) o malattia renale allo stadio terminale (CLcr < 15 mL/min) non è stata studiata.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Studi di tossicità a dosi ripetute

Si è verificata emorragia nel cervello e nel midollo spinale nei cani a dosi pari o superiori a 15 mg/kg/die (circa 9,0, 1,8 e 0,8 volte l'esposizione umana sulla base dell'AUC alla dose rispettivamente di 25 mg, 200 mg e 300 mg una volta al giorno) e si è verificato edema del plesso coroideo nel cervello nei cani a dosi pari o superiori a 7,5 mg/kg/die (circa 4,7, 1,0 e 0,4 volte l'esposizione umana sulla base dell'AUC alla dose clinica rispettivamente di 25 mg, 200 mg e 300 mg una volta al giorno). I ratti hanno manifestato convulsioni, che sono state potenzialmente secondarie all'inibizione di Nav 1,2 a esposizioni sistemiche  $\geq 96$ , 12 e  $\geq 8$  volte superiori all'esposizione nei pazienti alla dose clinica di 25 mg, 200 mg e 300 mg una volta al giorno.

In uno studio di tossicologia a dosi ripetute della durata di 6 mesi condotto nei ratti, i ratti hanno manifestato degenerazione cistica ed emorragica del corpo luteo ovarico e mucificazione vaginale a livelli di dose pari o superiori a 3 mg/kg/die, con margini di esposizione pari a 15, 3 e 1,3 volte l'esposizione umana sulla base dell'AUC rispettivamente a 25 mg, 200 mg e 300 mg. In uno studio di tossicologia a dosi ripetute della durata di 9 mesi condotto nei cani, è stata osservata ipospermatogenesi (3/4 dei maschi) alla dose massima testata, 5 mg/kg/die (5,7 volte, 1,2 volte e < 1 volta l'esposizione umana (AUC) alla dose rispettivamente di 25 mg, 200 mg e 300 mg).

### Genotossicità/Carcinogenicità

Avapritinib non è risultato mutageno *in vitro* nel saggio di mutazione inversa batterica (test di Ames). È stato positivo nel test di aberrazione cromosomica *in vitro* in linfociti periferici umani in coltura, ma negativo sia nel test del micronucleo su cellule del midollo osseo del ratto che per il test della cometa eseguito sul fegato per i danni cromosomici, e quindi, in generale non genotossico. Il potenziale cancerogeno di avapritinib è stato valutato in uno studio su topi transgenici della durata di 6 mesi, in cui sono state osservate incidenze più elevate di ridotta cellularità della corticale del timo a dosi di 10 e 20 mg/kg/die. Uno studio di cancerogenicità a lungo termine con avapritinib è in corso.

### Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Uno studio combinato dedicato sulla fertilità maschile e femminile e sullo sviluppo embrionale precoce è stato condotto nei ratti a dosi di avapritinib per via orale di 3, 10 e 30 mg/kg/die per i maschi e 3, 10 e 20 mg/kg/die per le femmine. Non sono stati notati effetti diretti sulla fertilità maschile o femminile ai livelli di dose massimi testati in questo studio (100,8 e 62,6 volte l'esposizione umana (AUC) a 25 mg, 20,3 e 9,5 volte l'esposizione umana (AUC) a 200 mg e 8,7 e 4,1 volte l'esposizione umana (AUC) a 300 mg).

Avapritinib si è distribuito nei fluidi seminali fino a 0,1 volte la concentrazione trovata nel plasma umano alla dose di 25 mg. Si è verificato un aumento del tasso di perdite pre-impianto e di riassorbimento precoce con margini di esposizione pari a 15, 3 e 1,3 volte l'esposizione umana (AUC) alle dosi cliniche rispettivamente di 25 mg, 200 mg e 300 mg. Una riduzione della produzione di sperma e del peso testicolare relativo è stata osservata nei ratti maschi trattati con avapritinib a esposizioni pari a 7 e 30 volte, 1 e 5 volte e 0,6 e 3 volte le dosi umane rispettivamente di 25 mg, 200 mg e 300 mg.

In uno studio di tossicità sullo sviluppo embriofetale nei ratti, avapritinib ha dimostrato effetti embriotossici e teratogeni (riduzione del peso e della vitalità fetale e aumento delle malformazioni

viscerali e scheletriche). La somministrazione orale di avapritinib durante il periodo dell'organogenesi è risultata teratogena ed embriotossica nei ratti, a esposizioni pari a circa 31,4, 6,3 e 2,7 volte l'esposizione umana (AUC) alla dose rispettivamente di 25 mg, 200 mg e 300 mg.

#### Studi di fototossicità

Uno studio di tossicità *in vitro* in fibroblasti 3T3 del topo e uno studio della fototossicità in ratti pigmentati hanno dimostrato che avapritinib ha una lieve possibilità di fototossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

Cellulosa microcristallina  
Copovidone  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

#### *Rivestimento della compressa*

Talco  
Macrogol 3350  
Polivinile alcool  
Titanio diossido (E171)

#### *Inchiostro di stampa (solo per 100 mg, 200 mg e 300 mg compresse rivestite con film)*

Gommalacca glaze 45% (20% esterificato) in etanolo  
Blu brillante FCF (E133)  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro nero (E172)  
Glicole propilenico

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a prova di bambino (polipropilene) con protezione di sigillo a induzione (sigillo a induzione termosaldato) e un essiccante nel contenitore.

Ogni scatola contiene un flacone con 30 compresse rivestite con film.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AYVAKYT 25 mg compresse rivestite con film  
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg compresse rivestite con film  
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg compresse rivestite con film  
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg compresse rivestite con film  
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg compresse rivestite con film  
EU/1/20/1473/003

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 24 settembre 2020

Data del rinnovo più recente: 24 luglio 2023

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di confermare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia di avapritinib nel trattamento di pazienti adulti con GIST non resecabile o metastatico positivo alla mutazione PDGFRA D842V, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati di uno studio osservazionale sulla sicurezza e l'efficacia in pazienti con GIST non resecabile o metastatico con mutazione PDGFRA D842V.	1° trimestre 2027

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONE ESTERNA 25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AYVAKYT 25 mg compresse rivestite con film  
avapritinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di avapritinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Non ingerire il contenitore di essiccante che si trova nel flacone.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1473/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

AYVAKYT 25 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE - 25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AYVAKYT 25 mg compresse rivestite con film  
avapritinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di avapritinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film  
30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Non ingerire il contenitore di essiccante che si trova nel flacone.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1473/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONE ESTERNA 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AYVAKYT 50 mg compresse rivestite con film  
avapritinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di avapritinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Non ingerire il contenitore di essiccante che si trova nel flacone.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1473/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

AYVAKYT 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE - 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AYVAKYT 50 mg compresse rivestite con film  
avapritinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di avapritinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Non ingerire il contenitore di essiccante che si trova nel flacone.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1473/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONE ESTERNA 100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AYVAKYT 100 mg compresse rivestite con film  
avapritinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di avapritinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film  
30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Non ingerire il contenitore di essiccante che si trova nel flacone.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1473/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

AYVAKYT 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE – 100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AYVAKYT 100 mg compresse rivestite con film  
avapritinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di avapritinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Non ingerire il contenitore di essiccante che si trova nel flacone.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1473/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONE ESTERNA 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AYVAKYT 200 mg compresse rivestite con film  
avapritinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di avapritinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film  
30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Non ingerire il contenitore di essiccante che si trova nel flacone.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1473/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

AYVAKYT 200 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE – 200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AYVAKYT 200 mg compresse rivestite con film  
avapritinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di avapritinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film  
30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Non ingerire il contenitore di essiccante che si trova nel flacone.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1473/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONE ESTERNA 300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AYVAKYT 300 mg compresse rivestite con film  
avapritinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di avapritinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Non ingerire il contenitore di essiccante che si trova nel flacone.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1473/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

AYVAKYT 300 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE – 300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AYVAKYT 300 mg compresse rivestite con film  
avapritinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di avapritinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Non ingerire il contenitore di essiccante che si trova nel flacone.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1473/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **AYVAKYT 25 mg compresse rivestite con film avapritinib**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è AYVAKYT e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere AYVAKYT
3. Come prendere AYVAKYT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AYVAKYT
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è AYVAKYT e a cosa serve**

##### **Cos'è AYVAKYT**

AYVAKYT è un farmaco contenente il principio attivo avapritinib.

##### **A cosa serve AYVAKYT**

AYVAKYT è utilizzato negli adulti per il trattamento della mastocitosi aggressiva (ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasia ematologica (SM-AHN) o leucemia mastocitaria (MCL), in seguito ad almeno una terapia sistemica. Si tratta di patologie in cui l'organismo produce troppi mastociti, un tipo di globuli bianchi nel sangue. I sintomi insorgono quando un numero eccessivo di mastociti entra in diversi organi del corpo, come il fegato, il midollo osseo o la milza. Inoltre, i mastociti rilasciano sostanze, come l'istamina, che provocano svariati sintomi generalizzati che lei può avvertire insieme al danno agli organi interessati.

L'insieme di ASM, SM-AHN e MCL si riferisce alla mastocitosi sistemica avanzata (AdvSM);

AYVAKYT è utilizzato anche per il trattamento degli adulti con mastocitosi sistemica indolente (ISM) con sintomi da moderati a severi non adeguatamente controllati con il trattamento sintomatico. Si tratta di una malattia in cui sono presenti nell'organismo molti mastociti anormali. I mastociti sono i globuli bianchi responsabili delle reazioni allergiche. Queste cellule possono trovarsi in qualsiasi tessuto del corpo, ma spesso sono presenti nella pelle, nell'intestino e nel midollo osseo. Questi mastociti anormali possono causare sintomi come reazioni allergiche gravi, diarrea, eruzione cutanea e difficoltà di pensiero.

##### **Come agisce AYVAKYT**

AYVAKYT blocca l'attività di un gruppo di proteine nell'organismo chiamate chinasi. Nei pazienti affetti da AdvSM e ISM, i mastociti di solito presentano modifiche (mutazioni) nei geni coinvolti nella produzione di chinasi specifiche associate alla crescita e alla diffusione delle cellule stesse.

Se ha domande circa il modo in cui AYWAKYT agisce o sul motivo per cui le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere AYWAKYT

### Non prenda AYWAKYT

- se è allergico ad avapritinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere AYWAKYT:

- **se ha avuto un aneurisma vascolare** (rigonfiamento e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o un'**emorragia cerebrale** nell'ultimo anno.
- **se ha una conta piastrinica bassa.**
- **se sta assumendo un medicinale che fluidifica il sangue per prevenire la formazione di coaguli, come warfarin o fenprocumone.**

Faccia particolare attenzione con questo medicinale:

- potrebbe sviluppare sintomi come **grave mal di testa, problemi alla vista, una grave sonnolenza o una grave debolezza in un lato del corpo (segni di emorragia cerebrale)**. In questo caso, contatti immediatamente il medico e interrompa temporaneamente il trattamento. Per i pazienti con AdvSM, prima di iniziare il trattamento il medico valuterà le conte piastriniche e le monitorerà al bisogno nel corso della terapia con avapritinib;
- il trattamento con questo medicinale può portare a un **maggior rischio di sanguinamento** nei pazienti con AdvSM. Avapritinib può causare sanguinamento nell'apparato digerente, come lo stomaco, il retto o l'intestino. Informi il medico se ha o ha avuto eventuali problemi di sanguinamento. Prima di iniziare ad assumere avapritinib il medico può decidere di effettuare degli esami del sangue. Richieda immediatamente l'assistenza di un medico se accusa i seguenti sintomi: presenza di sangue nelle feci o feci di colore nero, dolore allo stomaco, tosse/vomito con sangue;
- potrebbe anche sviluppare **perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (segni di un effetto cognitivo)**. Avapritinib talvolta può modificare il modo di pensare e ricordare le informazioni. Contatti il medico nel caso in cui dovesse manifestare questi sintomi o nel caso in cui un membro della famiglia, un assistente o qualcuno che la conosce nota che perde la memoria o è in uno stato confusionale;
- durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico **se aumenta di peso molto rapidamente, se sviluppa gonfiore al viso o agli arti, se ha difficoltà di respirazione o respiro corto**. Questo medicinale può causare una ritenzione di liquidi nell'organismo (grave ritenzione di liquidi può verificarsi nei pazienti con AdvSM);
- avapritinib può causare **anomalia del ritmo cardiaco**. Il medico potrebbe prescrivere esami per valutare questi problemi durante il trattamento con avapritinib. Informi il medico se avverte capogiri, svenimento o ha battiti cardiaci anomali mentre assume questo medicinale;
- potrebbe avere **gravi problemi di stomaco e di intestino (diarrea, nausea e vomito)** se è affetto da AdvSM. Richieda assistenza medica immediatamente se manifesta questi sintomi;
- può diventare **più sensibile alla luce del sole** mentre assume questo farmaco. È importante coprire le aree della pelle esposte al sole e usare una crema solare ad alto fattore di protezione (SPF).

Mentre sta assumendo avapritinib, il medico le chiederà di sottoporsi a regolari esami del sangue e la peserà regolarmente se lei è affetto da AdvSM.

Per maggiori informazioni, vedere paragrafo 4.

### Bambini e adolescenti

AYWAKYT non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Non somministri questo farmaco a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e AYVAKYT**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. AYVAKYT può influire sul meccanismo d'azione di altri farmaci e determinati altri farmaci possono influire sul meccanismo d'azione di questo medicinale.

### **Informi il medico o il farmacista prima di assumere AYVAKYT se sta assumendo uno dei seguenti medicinali**

I seguenti medicinali possono aumentare gli effetti di avapritinib e possono aumentare i suoi effetti indesiderati:

- boceprevir – utilizzato per il trattamento dell'epatite C
- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – utilizzati per trattare infezioni da HIV/AIDS
- claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizzate per trattare le infezioni batteriche
- itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo – utilizzati per trattare infezioni fungine gravi
- conivaptan – utilizzato per trattare bassi livelli di sodio nel sangue (iponatremia).

I seguenti medicinali possono ridurre gli effetti di avapritinib:

- rifampicina – utilizzata per trattare la tubercolosi (TB) e altre infezioni batteriche
- carbamazepina, fenitoina, fosfenitoina, primidone, fenobarbital – usati per trattare l'epilessia
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) – un rimedio erboristico utilizzato per la depressione
- bosentan - utilizzato per trattare la pressione sanguigna alta
- efavirenz ed etravirina – utilizzati per trattare infezioni da HIV/AIDS
- modafinil – utilizzato per trattare i disturbi del sonno
- dabrafenib - utilizzato per trattare alcuni tipi di tumori
- nafcillina – utilizzata per trattare alcune infezioni batteriche
- desametasone – utilizzato per ridurre l'infiammazione.

Questo medicinale può alterare il funzionamento dei seguenti medicinali o aumentare i loro effetti indesiderati:

- alfentanil – utilizzato per controllare il dolore durante le operazioni e le procedure mediche
- atazanavir – utilizzato per il trattamento dell'infezione da HIV/AIDS
- midazolam – utilizzato per l'anestesia, la sedazione o per ridurre l'ansia
- simvastatina – utilizzata per il trattamento del colesterolo alto
- sirolimus, tacrolimus - utilizzati per prevenire il rigetto dei trapianti di organi.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **AYVAKYT con cibi e bevande**

Non deve bere succo di pompelmo né mangiare pompelmo durante il trattamento con AYVAKYT.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

#### Gravidanza

Questo medicinale non è raccomandato per l'uso durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario. Eviti di avere una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, in quanto potrebbe danneggiare il feto. Il medico illustrerà i potenziali rischi derivanti dall'assunzione di AYVAKYT durante la gravidanza.

Il medico potrebbe controllare se è in gravidanza prima di iniziare il trattamento con questo medicinale.

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 6 settimane dopo il suo completamento. Gli uomini con partner femminili potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 2 settimane dopo il suo completamento. Si rivolga al medico per conoscere i metodi contraccettivi efficaci che potrebbe utilizzare.

#### Allattamento

Si rivolga al medico se sta allattando o se prevede di allattare con latte materno. Non è noto se AYVAKYT passi nel latte materno. Non allatti durante il trattamento con questo medicinale e per almeno 2 settimane dopo l'ultima dose. Chieda al medico qual è il modo migliore per nutrire il bambino durante questo periodo.

#### Fertilità

AYVAKYT può causare problemi di fertilità negli uomini e nelle donne. Consulti il medico se questo la preoccupa.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

AYVAKYT può causare sintomi che influiscono sulla capacità di concentrarsi e di reagire (vedere paragrafo 4). Pertanto, AYVAKYT può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Presti particolare attenzione durante la guida di un veicolo o l'utilizzo di macchinari se avverte questi effetti indesiderati.

#### **AYVAKYT contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **3. Come prendere AYVAKYT**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Dose raccomandata di AYVAKYT**

La dose raccomandata di AYVAKYT dipende dalla sua malattia (vedere di seguito). AYVAKYT è disponibile in compresse di dosaggi diversi: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. Il medico le indicherà la dose e il numero di compresse da assumere:

#### **Trattamento dell'AdvSM**

La dose raccomandata è di 200 mg per bocca una volta al giorno.

#### **Trattamento dell'ISM**

La dose raccomandata è di 25 mg per bocca una volta al giorno.

Se ha problemi al fegato, il medico può iniziare il trattamento a una dose ridotta di AYVAKYT.

Se manifesta effetti indesiderati, il medico può modificare la dose, interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento. Non modifichi la dose né interrompa l'assunzione di AYVAKYT a meno che non sia il medico a indicarglielo.

Deglutisca la(e) compressa(e) di AYVAKYT intera(e) con un bicchiere di acqua, a stomaco vuoto. Non mangi per almeno 2 ore prima e almeno 1 ora dopo l'assunzione di AYVAKYT.

Se vomita dopo l'assunzione della dose di AYVAKYT, non assuma una dose supplementare. Prenda la dose successiva all'orario previsto.

### **Se prende più AYVAKYT di quanto deve**

Se ha preso accidentalmente troppe compresse, contatti immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

### **Se dimentica di prendere AYVAKYT**

Se salta una dose di AYVAKYT, la prenda non appena se ne ricorda, a meno che la dose successiva programmata non debba essere presa entro 8 ore. Prenda la dose successiva al solito orario. Non prenda due dosi in meno di 8 ore per compensare la dimenticanza della dose.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati più gravi nei pazienti con AdvSM**

**Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Informi immediatamente il medico se avverte uno dei seguenti sintomi** (vedere anche paragrafo 2):

- mal di testa grave, problemi alla vista, sonnolenza grave, debolezza grave in un lato del corpo (segni di emorragia cerebrale)
- perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (segni di un effetto cognitivo).

### **Altri effetti indesiderati nei pazienti con AdvSM possono comprendere**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- alterazione del senso del gusto
- perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (effetti cognitivi)
- diarrea
- nausea, conati di vomito e vomito
- variazione nel colore dei capelli
- gonfiore (ad es. piedi, caviglie, viso, occhi, articolazioni)
- stanchezza
- esami del sangue che evidenziano una bassa conta piastrinica, spesso associata a facilità alla formazione di lividi o a sanguinamenti
- esami del sangue che evidenziano una diminuzione dei globuli rossi (anemia) e dei globuli bianchi

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- mal di testa
- vertigini
- diminuita sensibilità, intorpidimento, formicolio o aumentata sensibilità al dolore a braccia e gambe
- emorragie cerebrali
- aumento della lacrimazione
- epistassi (sangue dal naso)
- respiro affannoso
- bruciore di stomaco
- aumento dei liquidi addominali
- secchezza di occhi, labbra, bocca e pelle
- stipsi, flatulenza (gas)
- dolore addominale (mal di pancia)
- emorragia gastrointestinale
- eruzione cutanea
- perdita di capelli
- dolore
- aumento di peso
- alterazioni dell'attività elettrica del cuore

- lividi
- esami del sangue che mostrano un aumento dello stress sul fegato e livelli elevati di bilirubina, una sostanza prodotta dal fegato

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- liquido attorno al cuore
- arrossamento della pelle o prurito
- gli esami del sangue mostrano una ridotta funzionalità renale

**Gli effetti indesiderati nei pazienti con ISM possono comprendere**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- gonfiore delle braccia e delle gambe

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- difficoltà ad addormentarsi (insonnia)
- rossore
- pelle arrossata o con prurito
- gonfiore del viso
- esame del sangue che mostra un effetto sulle ossa (fosfatasi alcalina ematica aumentata)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare AYVAKYT**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla scatola esterna dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota che il flacone è danneggiato o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene AYVAKYT**

- Il principio attivo è avapritinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di avapritinib.
- Gli altri componenti sono:
  - il nucleo della compressa contiene: cellulosa microcristallina, copovidone, croscarmellosa sodica e magnesio stearato (vedere paragrafo 2 "AYVAKYT contiene sodio");
  - il rivestimento della compressa contiene: talco, macrogol 3350, polivinile alcool e titanio diossido (E171).

### **Descrizione dell'aspetto di AYVAKYT e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film di AYVAKYT 25 mg sono rotonde, bianche, di 5 mm di diametro, con "BLU" inciso su un lato e "25" sull'altro.

AYVAKYT è fornito in un flacone contenente 30 compresse rivestite con film. Ogni scatola contiene un flacone.

Mantenere il contenitore di essiccante nel flacone.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Puh: +31 85 064 4001  
E-mail: [MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/en>.

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **AYVAKYT 50 mg compresse rivestite con film avapritinib**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è AYVAKYT e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere AYVAKYT
3. Come prendere AYVAKYT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AYVAKYT
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è AYVAKYT e a cosa serve**

##### **Cos'è AYVAKYT**

AYVAKYT è un farmaco contenente il principio attivo avapritinib.

##### **A cosa serve AYVAKYT**

AYVAKYT è utilizzato negli adulti per il trattamento della mastocitosi aggressiva (ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasia ematologica (SM-AHN) o leucemia mastocitaria (MCL), in seguito ad almeno una terapia sistemica. Si tratta di patologie in cui l'organismo produce troppi mastociti, un tipo di globuli bianchi nel sangue. I sintomi insorgono quando un numero eccessivo di mastociti entra in diversi organi del corpo, come il fegato, il midollo osseo o la milza. Inoltre, i mastociti rilasciano sostanze, come l'istamina, che provocano svariati sintomi generalizzati che lei può avvertire insieme al danno agli organi interessati.

L'insieme di ASM, SM-AHN e MCL si riferisce alla mastocitosi sistemica avanzata (AdvSM).

##### **Come agisce AYVAKYT**

AYVAKYT blocca l'attività di un gruppo di proteine nell'organismo chiamate chinasi. I mastociti dei pazienti con AdvSM di solito presentano modifiche (mutazioni) nei geni coinvolti nella produzione di chinasi specifiche associate alla crescita e alla diffusione di queste cellule.

Se ha domande circa il modo in cui AYVAKYT agisce o sul motivo per cui le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere AYVAKYT

### Non prenda AYVAKYT

- se è allergico ad avapritinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere AYVAKYT:

- **se ha avuto un aneurisma vascolare** (rigonfiamento e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o un'**emorragia cerebrale** nell'ultimo anno;
- **se ha basse conte piastriniche.**
- **se sta assumendo un medicinale che fluidifica il sangue per prevenire la formazione di coaguli, come warfarin o fenprocumone.**

Faccia particolare attenzione con questo medicinale:

- potrebbe sviluppare sintomi come **grave mal di testa, problemi alla vista, una grave sonnolenza o una grave debolezza in un lato del corpo (segni di emorragia cerebrale)**. In questo caso, contatti immediatamente il medico e interrompa temporaneamente il trattamento. Per i pazienti con AdvSM, prima di iniziare il trattamento il medico valuterà le conte piastriniche e le monitorerà al bisogno nel corso della terapia con avapritinib.
- Il trattamento con questo medicinale può portare a un **maggior rischio di sanguinamento**. Avapritinib può causare sanguinamento nell'apparato digerente, come lo stomaco, il retto o l'intestino. Informi il medico se ha o ha avuto eventuali problemi di sanguinamento. Prima di iniziare ad assumere avapritinib il medico può decidere di effettuare degli esami del sangue. Richieda immediatamente l'assistenza di un medico se accusa i seguenti sintomi: presenza di sangue nelle feci o feci di colore nero, dolore allo stomaco, tosse/vomito con sangue;
- potrebbe anche sviluppare **perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (segni di un effetto cognitivo)**. Avapritinib talvolta può modificare il modo di pensare e ricordare le informazioni. Contatti il medico nel caso in cui dovesse manifestare questi sintomi o nel caso in cui un membro della famiglia, un assistente o qualcuno che la conosce nota che perde la memoria o è in uno stato confusionale;
- durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico **se aumenta di peso molto rapidamente, se sviluppa gonfiore al viso o agli arti, se ha difficoltà di respirazione o respiro corto**. Questo medicinale può causare una ritenzione di liquidi nell'organismo (grave ritenzione di liquidi);
- Avapritinib può causare **anomalia del ritmo cardiaco**. Il medico potrebbe prescrivere esami per valutare questi problemi durante il trattamento con avapritinib. Informi il medico se avverte capogiri, svenimento o ha battiti cardiaci anomali mentre assume questo medicinale;
- potrebbe avere **gravi problemi di stomaco e di intestino (diarrea, nausea e vomito)**. Richieda assistenza medica immediatamente se manifesta questi sintomi;
- può diventare **più sensibile alla luce del sole** mentre assume questo farmaco. È importante coprire le aree della pelle esposte al sole e usare una crema solare ad alto fattore di protezione solare (SPF).

Mentre sta assumendo avapritinib il medico Le chiederà di sottoporsi a regolari esami del sangue. Dovrà anche essere pesato regolarmente.

Per maggiori informazioni, vedere paragrafo 4.

### Bambini e adolescenti

AYVAKYT non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Non somministri questo farmaco a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### Altri medicinali e AYVAKYT

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. AYVAKYT può influire sul meccanismo d'azione di altri farmaci e determinati altri farmaci possono influire sul meccanismo d'azione di questo medicinale.

**Informi il medico o il farmacista prima di assumere AYVAKYT se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:**

I seguenti medicinali possono aumentare gli effetti di avapritinib e possono aumentare i suoi effetti indesiderati:

- boceprevir – utilizzato per il trattamento dell’epatite C
- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – usati per trattare infezioni da HIV/AIDS
- claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizzate per trattare le infezioni batteriche
- itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo – utilizzati per trattare infezioni fungine gravi
- conivaptan – utilizzato per trattare bassi livelli di sodio nel sangue (iponatremia).

I seguenti medicinali possono ridurre gli effetti di avapritinib:

- rifampicina – utilizzata per trattare la tubercolosi (TB) e altre infezioni batteriche
- carbamazepina, fenitoina, fosfenitoina, primidone, fenobarbital – usati per trattare l’epilessia
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) – un rimedio erboristico utilizzato per la depressione
- bosentan – utilizzato per trattare la pressione sanguigna alta
- efavirenz ed etravirina – utilizzati per trattare infezioni da HIV/AIDS
- modafinil – utilizzato per trattare i disturbi del sonno
- dabrafenib – utilizzato per trattare alcuni tipi di tumori
- nafcillina – utilizzata per trattare alcune infezioni batteriche
- desametasone – utilizzato per ridurre l’inflammazione.

AYVAKYT può alterare il funzionamento dei seguenti medicinali o aumentare i loro effetti indesiderati:

- alfentanil – utilizzato per controllare il dolore durante le operazioni e le procedure mediche
- atazanavir – utilizzato per il trattamento dell’infezione da HIV/AIDS
- midazolam – utilizzato per l’anestesia, la sedazione o per ridurre l’ansia
- simvastatina – utilizzata per il trattamento del colesterolo alto
- sirolimus, tacrolimus - utilizzati per prevenire il rigetto dei trapianti di organi.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

**AYVAKYT con cibi e bevande**

Non deve bere succo di pompelmo né mangiare pompelmo durante il trattamento con AYVAKYT.

**Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Questo medicinale non è raccomandato per l’uso durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario. Eviti di avere una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, in quanto potrebbe danneggiare il feto. Il medico illustrerà i potenziali rischi derivanti dall’assunzione di AYVAKYT durante la gravidanza.

Il medico potrebbe controllare se è in gravidanza prima di iniziare il trattamento con questo medicinale.

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 6 settimane dopo il suo completamento. Gli uomini con partner femminili potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 2 settimane dopo il suo completamento. Si rivolga al medico per conoscere i metodi contraccettivi efficaci che potrebbe utilizzare.

### Allattamento

Si rivolga al medico se sta allattando o se prevede di allattare con latte materno. Non è noto se AYVAKYT passi nel latte materno. Non allatti durante il trattamento con questo medicinale e per almeno 2 settimane dopo l'ultima dose. Chieda al medico qual è il modo migliore per nutrire il bambino durante questo periodo.

### Fertilità

AYVAKYT può causare problemi di fertilità negli uomini e nelle donne. Consulti il medico se questo la preoccupa.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

AYVAKYT può causare sintomi che influiscono sulla capacità di concentrarsi e di reagire (vedere paragrafo 4). Pertanto, AYVAKYT può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Presti particolare attenzione durante la guida di un veicolo o l'utilizzo di macchinari se avverte questi effetti indesiderati.

### **AYVAKYT contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere AYVAKYT**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Dose raccomandata di AYVAKYT**

La dose raccomandata di AYVAKYT dipende dalla sua malattia (vedere di seguito).  
AYVAKYT è disponibile in compresse di dosaggi diversi: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. Il medico le indicherà la dose e il numero di compresse da assumere:

### **Trattamento dell'AdvSM**

La dose raccomandata è di 200 mg per bocca una volta al giorno.

Se ha problemi al fegato, il medico può iniziare il trattamento a una dose ridotta di AYVAKYT.

Se manifesta effetti indesiderati, il medico può modificare la dose, interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento. Non modifichi la dose né interrompa l'assunzione di AYVAKYT a meno che non sia il medico a indicarglielo.

Deglutisca la(e) compressa(e) di AYVAKYT intera(e) con un bicchiere di acqua, a stomaco vuoto. Non mangi per almeno 2 ore prima e almeno 1 ora dopo l'assunzione di AYVAKYT.

Se vomita dopo l'assunzione della dose di AYVAKYT, non assuma una dose supplementare. Prenda la dose successiva all'orario previsto.

### **Se prende più AYVAKYT di quanto deve**

Se ha preso accidentalmente troppe compresse, contatti immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

### **Se dimentica di prendere AYVAKYT**

Se salta una dose di AYVAKYT, la prenda non appena se ne ricorda, a meno che la dose successiva programmata non debba essere presa entro 8 ore. Prenda la dose successiva al solito orario. Non prenda due dosi in meno di 8 ore per compensare la dimenticanza della dose.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Effetti indesiderati più gravi**

**Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Informi immediatamente il medico se avverte uno dei seguenti sintomi** (vedere anche paragrafo 2):

- mal di testa grave, problemi alla vista, sonnolenza grave, debolezza grave in un lato del corpo (segni di emorragia cerebrale)
- perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (segni di un effetto cognitivo).

##### **Altri effetti indesiderati possono comprendere:**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- alterazione del senso del gusto
- perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (effetti cognitivi)
- diarrea
- nausea, conati di vomito e vomito
- variazione nel colore dei capelli
- gonfiore (ad es. piedi, caviglie, viso, occhi, articolazioni)
- stanchezza
- esami del sangue che evidenziano una bassa conta piastrinica, spesso associata a facilità alla formazione di lividi o a sanguinamenti
- esami del sangue che evidenziano una diminuzione dei globuli rossi (anemia) e dei globuli bianchi

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- mal di testa
- vertigini
- diminuita sensibilità, intorpidimento, formicolio o aumentata sensibilità al dolore a braccia e gambe
- emorragie cerebrali
- aumento della lacrimazione
- epistassi (sangue dal naso)
- respiro affannoso
- bruciore di stomaco
- aumento dei liquidi addominali
- secchezza di occhi, labbra, bocca e pelle
- stipsi, flatulenza (gas)
- dolore addominale (mal di pancia)
- emorragia gastrointestinale
- eruzione cutanea
- perdita di capelli
- dolore
- aumento di peso
- alterazioni dell'attività elettrica del cuore
- lividi
- esami del sangue che mostrano un aumento dello stress sul fegato e livelli elevati di bilirubina, una sostanza prodotta dal fegato

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- liquido attorno al cuore
- arrossamento della pelle o prurito
- gli esami del sangue indicano una ridotta funzionalità renale

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare AYVAKYT**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla scatola esterna dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota che il flacone è danneggiato o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene AYVAKYT**

- Il principio attivo è avapritinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di avapritinib.
- Gli altri componenti sono:
  - il nucleo della compressa contiene: cellulosa microcristallina, copovidone, croscarmellosa sodica e magnesio stearato (vedere paragrafo 2 "AYVAKYT contiene sodio");
  - il rivestimento della compressa contiene: talco, macrogol 3350, polivinile alcool e titanio diossido (E171).

#### **Descrizione dell'aspetto di AYVAKYT e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film di AYVAKYT 50 mg sono rotonde, bianche, di 6 mm di diametro, con "BLU" impresso su un lato e "50" sull'altro.

AYVAKYT è fornito in un flacone contenente 30 compresse rivestite con film. Ogni scatola contiene un flacone.

Mantenere il contenitore di essiccante nel flacone.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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**

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

**republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)**  
Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Puh: +31 85 064 4001  
E-mail: [MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### AYVAKYT 100 mg compresse rivestite con film avapritinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è AYVAKYT e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere AYVAKYT
3. Come prendere AYVAKYT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AYVAKYT
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è AYVAKYT e a cosa serve**

##### **Cos'è AYVAKYT**

AYVAKYT è un farmaco contenente il principio attivo avapritinib.

##### **A cosa serve AYVAKYT**

AYVAKYT è utilizzato per il trattamento di:

- un tipo di tumore dell'apparato digerente chiamato tumore stromale gastrointestinale (GIST), quando questo non può essere trattato con un intervento chirurgico (non resecabile) o si è diffuso ad altre parti dell'organismo (metastatico) e che presenta una mutazione specifica (D842V) nel gene responsabile della produzione di una proteina chinasi chiamata recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA).
- mastocitosi aggressiva (ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasia ematologica (SM-AHN) o leucemia mastocitaria (MCL), in seguito ad almeno una terapia sistemica. Si tratta di patologie in cui l'organismo produce troppi mastociti, un tipo di globuli bianchi nel sangue. I sintomi insorgono quando un numero eccessivo di mastociti entra in diversi organi del corpo, come il fegato, il midollo osseo o la milza. Inoltre, i mastociti rilasciano sostanze, come l'istamina, che provocano svariati sintomi generalizzati che lei può avvertire insieme al danno agli organi interessati. L'insieme di ASM, SM-AHN e MCL si riferisce alla mastocitosi sistemica avanzata (AdvSM).

##### **Come agisce AYVAKYT**

AYVAKYT blocca l'attività di un gruppo di proteine nell'organismo chiamate chinasi. I mastociti nei pazienti affetti da AdvSM o le cellule che compongono il tumore di solito hanno modifiche (mutazioni) nei geni coinvolti nella produzione di chinasi specifiche associate alla crescita e alla diffusione di queste cellule.

Se ha domande circa il modo in cui AYVAKYT agisce o sul motivo per cui le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere AYVAKYT

### Non prenda AYVAKYT:

- se è allergico ad avapritinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere AYVAKYT:

- **se ha avuto un aneurisma vascolare** (rigonfiamento e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o un'**emorragia cerebrale** nell'ultimo anno.
- **se ha conte piastriniche basse.**
- **se sta assumendo un medicinale che fluidifica il sangue per prevenire la formazione di coaguli, come warfarin o fenprocumone.**

Faccia particolare attenzione con questo medicinale:

- potrebbe sviluppare sintomi come **grave mal di testa, problemi alla vista, una grave sonnolenza o una grave debolezza in un lato del corpo (segni di emorragia cerebrale)**. In questo caso, contatti immediatamente il medico e interrompa temporaneamente il trattamento; Per i pazienti con AdvSM, prima di iniziare il trattamento il medico valuterà le conte piastriniche e le monitorerà al bisogno nel corso della terapia con avapritinib.
- il trattamento con questo medicinale può portare a un **maggior rischio di sanguinamento**. Avapritinib può causare sanguinamento nell'apparato digerente, come lo stomaco, il retto o l'intestino. In pazienti affetti da GIST, avapritinib può causare anche sanguinamento nel fegato, così come un sanguinamento del tumore. Informi il medico se ha o ha avuto eventuali problemi di sanguinamento. Prima di iniziare ad assumere avapritinib il medico può decidere di effettuare degli esami del sangue. Richieda immediatamente l'assistenza di un medico se accusa i seguenti sintomi: presenza di sangue nelle feci o feci di colore nero, dolore allo stomaco, tosse/vomito con sangue;
- potrebbe anche sviluppare **perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (segni di un effetto cognitivo)**. Avapritinib talvolta può modificare il modo di pensare e ricordare le informazioni. Contatti il medico nel caso in cui dovesse manifestare questi sintomi o nel caso in cui un membro della famiglia, un assistente o qualcuno che la conosce nota che perde la memoria o è in uno stato confusionale;
- durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico **se aumenta di peso molto rapidamente, se sviluppa gonfiore al viso o agli arti, se ha difficoltà di respirazione o respiro corto**. Questo medicinale può causare una ritenzione di liquidi nell'organismo (grave ritenzione di liquidi);
- Avapritinib può causare **anomalia del ritmo cardiaco**. Il medico potrebbe condurre esami per valutare questi problemi durante il trattamento con avapritinib. Informi il medico se avverte capogiri, svenimento o ha battiti cardiaci anomali mentre assume questo medicinale;
- potrebbe avere **gravi problemi di stomaco e di intestino (diarrea, nausea e vomito)**. Richieda assistenza medica immediatamente se manifesta questi sintomi;
- può diventare **più sensibile alla luce del sole** mentre assume questo farmaco. È importante coprire le aree della pelle esposte al sole e usare una crema solare ad alto fattore di protezione solare (SPF).

Mentre sta assumendo avapritinib il medico Le chiederà di sottoporsi a regolari esami del sangue. Dovrà anche essere pesato regolarmente.

Per maggiori informazioni, vedere paragrafo 4.

### **Bambini e adolescenti**

AYVAKYT non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Non somministri questo farmaco a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e AYVAKYT**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. AYVAKYT può influire sul meccanismo d'azione di altri farmaci e determinati altri farmaci possono influire sul meccanismo d'azione di questo medicinale.

### **Informi il medico o il farmacista prima di assumere AYVAKYT se sta assumendo uno dei seguenti medicinali**

I seguenti medicinali possono aumentare gli effetti di avapritinib e possono aumentare i suoi effetti indesiderati:

- boceprevir – utilizzato per il trattamento dell'epatite C
- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – usati per trattare infezioni da HIV/AIDS
- claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizzati per trattare le infezioni batteriche
- itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo – utilizzati per trattare infezioni fungine gravi
- conivaptan – utilizzato per trattare bassi livelli di sodio nel sangue (iponatremia).

I seguenti medicinali possono ridurre gli effetti di avapritinib:

- rifampicina - utilizzata per trattare la tubercolosi (TB) e altre infezioni batteriche
- carbamazepina, fenitoina, fosfenitoina, primidone, fenobarbital - usati per trattare l'epilessia
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) - un rimedio erboristico utilizzato per la depressione
- bosentan - utilizzato per trattare la pressione sanguigna alta
- efavirenz ed etravirina – utilizzati per trattare infezioni da HIV/AIDS
- modafinil – utilizzato per trattare i disturbi del sonno
- dabrafenib - utilizzato per trattare alcuni tipi di tumori
- nafcillina – utilizzata per trattare alcune infezioni batteriche
- desametasone – utilizzato per ridurre l'infiammazione.

AYVAKYT può alterare il funzionamento dei seguenti medicinali o aumentare i loro effetti indesiderati:

- alfentanil – utilizzato per controllare il dolore durante le operazioni e le procedure mediche
- atazanavir – utilizzato per il trattamento dell'infezione da HIV/AIDS
- midazolam – utilizzato per l'anestesia, la sedazione o per ridurre l'ansia
- simvastatina – utilizzata per il trattamento del colesterolo alto
- sirolimus, tacrolimus - utilizzati per prevenire il rigetto dei trapianti di organi.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **AYVAKYT con cibi e bevande**

Non deve bere succo di pompelmo né mangiare pompelmo durante il trattamento con AYVAKYT.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

#### Gravidanza

Questo medicinale non è raccomandato per l'uso durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario. Eviti di rimanere incinta durante il trattamento con questo medicinale, in quanto ciò potrebbe danneggiare il feto. Il medico illustrerà i potenziali rischi derivanti dall'assunzione di AYVAKYT durante la gravidanza.

Il medico potrebbe controllare se è in gravidanza prima di iniziare il trattamento con questo medicinale.

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 6 settimane dopo il completamento del trattamento. Gli uomini con partner femminili potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 2 settimane dopo il suo completamento. Si rivolga al medico per conoscere i metodi contraccettivi efficaci che potrebbe utilizzare.

#### Allattamento

Si rivolga al medico se sta allattando o se prevede di allattare con latte materno. Non è noto se AYVAKYT passi nel latte materno. Non allatti durante il trattamento con questo medicinale e per almeno 2 settimane dopo l'ultima dose. Chieda al medico qual è il modo migliore per nutrire il bambino durante questo periodo.

#### Fertilità

AYVAKYT può causare problemi di fertilità negli uomini e nelle donne. Consulti il medico se questo la preoccupa.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

AYVAKYT può causare sintomi che influiscono sulla capacità di concentrarsi e di reagire (vedere paragrafo 4). Pertanto, AYVAKYT può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Presti particolare attenzione durante la guida di un veicolo o l'utilizzo di macchinari se avverte questi effetti indesiderati.

#### **AYVAKYT contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **3. Come prendere AYVAKYT**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Dose raccomandata di AYVAKYT**

La dose raccomandata di AYVAKYT dipende dalla sua malattia (vedere di seguito). AYVAKYT è disponibile in compresse di dosaggi diversi: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. Il medico le indicherà la dose e il numero di compresse da assumere:

#### **Trattamento del GIST**

La dose raccomandata è di 300 mg per bocca una volta al giorno.

#### **Trattamento dell'AdvSM**

La dose raccomandata è di 200 mg per bocca una volta al giorno.

Se ha problemi al fegato, il medico può iniziare il trattamento a una dose ridotta di AYVAKYT.

Se manifesta effetti indesiderati, il medico può modificare la dose, interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento. Non modifichi la dose né interrompa l'assunzione di AYVAKYT a meno che non sia il medico a indicarglielo.

Deglutisca la compressa di AYVAKYT intera con un bicchiere di acqua, a stomaco vuoto. Non mangi per almeno 2 ore prima e almeno 1 ora dopo l'assunzione di AYVAKYT.

Se vomita dopo l'assunzione della dose di AYVAKYT, non assuma una dose supplementare. Prenda la dose successiva all'orario previsto.

### **Se prende più AYVAKYT di quanto deve**

Se ha preso accidentalmente troppe compresse, contatti immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

### **Se dimentica di prendere AYVAKYT**

Se salta una dose di AYVAKYT, la prenda non appena se ne ricorda, a meno che la dose successiva programmata non debba essere presa entro 8 ore. Prenda la dose successiva al solito orario.

Non prenda due dosi in meno di 8 ore per compensare la dimenticanza della dose.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati più gravi**

**Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Informi immediatamente il medico se avverte uno dei seguenti sintomi** (vedere anche paragrafo 2):

- grave mal di testa, problemi alla vista, grave sonnolenza, grave debolezza in un lato del corpo (segni di emorragia cerebrale)
- perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (segni di un effetto cognitivo).

### **Altri effetti indesiderati nei pazienti con GIST possono comprendere:**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- calo di appetito
- perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (segni di un effetto cognitivo)
- capogiri
- alterazione del senso del gusto
- aumentata produzione di lacrime
- dolore addominale (alla pancia)
- nausea, conati di vomito e vomito
- diarrea
- secchezza di occhi, labbra, bocca e pelle
- bruciore di stomaco
- variazione nel colore dei capelli
- eruzione cutanea
- gonfiore (ad es., piedi, caviglie, viso, occhi, articolazioni)
- stanchezza
- esami del sangue che mostrano una diminuzione dei globuli rossi (anemia) e dei globuli bianchi
- esami del sangue che mostrano un aumento dello stress sul fegato e livelli elevati di bilirubina, una sostanza prodotta dal fegato

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- occhi rossi o doloranti, offuscamento della vista
- disidratazione
- bassi livelli di albumina nel sangue
- depressione
- ansia
- difficoltà ad addormentarsi (insonnia)
- emorragie cerebrali
- diminuita sensibilità, intorpidimento, formicolio o aumentata sensibilità al dolore a braccia e gambe
- sensazione di debolezza oppure insolita sonnolenza
- disturbi del linguaggio o voce roca

- disturbo del movimento
- mal di testa
- tremore
- sanguinamento nell'occhio
- aumento della sensibilità alla luce
- aumento della pressione arteriosa
- respiro affannoso
- naso chiuso
- tosse, compresa quella associata alla produzione di muco
- sanguinamento gastrointestinale
- aumento del liquido nell'addome
- stipsi, flatulenza (gas)
- difficoltà a deglutire
- dolori alla bocca, alle labbra o alla lingua, mugugno
- aumento di produzione di saliva
- pelle rossa o pruriginosa
- scolorimento della pelle
- perdita di capelli
- dolore
- spasmi muscolari
- sangue nelle urine
- febbre o sensazione di malessere generale
- alterazioni nell'attività elettrica del cuore
- aumento o perdita di peso
- esami del sangue che mostrano bassi livelli di piastrine, spesso associati a facilità di formazione di lividi o sanguinamento
- esami del sangue che mostrano un'alterata quantità di minerali nel sangue
- esami del sangue che mostrano una ridotta funzionalità renale
- esami del sangue che mostrano un aumento della degradazione dei muscoli

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- sanguinamento nel tumore
- liquido attorno al cuore
- sanguinamento nel fegato

**Altri effetti indesiderati in pazienti con AdvSM possono comprendere**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- alterazione del senso del gusto
- perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (effetti cognitivi)
- diarrea
- nausea, conati di vomito e vomito
- variazione nel colore dei capelli
- gonfiore (ad es. piedi, caviglie, viso, occhi, articolazioni)
- stanchezza
- esami del sangue che evidenziano una bassa conta piastrinica, spesso associata a facilità alla formazione di lividi o a sanguinamenti
- esami del sangue che evidenziano una diminuzione dei globuli rossi (anemia) e dei globuli bianchi

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- mal di testa
- vertigini
- diminuita sensibilità, intorpidimento, formicolio o aumentata sensibilità al dolore a braccia e gambe
- emorragie cerebrali
- aumento della lacrimazione
- epistassi (sangue dal naso)

- respiro affannoso
- bruciore di stomaco
- aumento dei liquidi addominali
- secchezza di occhi, labbra, bocca e pelle
- stipsi, flatulenza (gas)
- dolore addominale (mal di pancia)
- emorragia gastrointestinale
- eruzione cutanea
- perdita di capelli
- dolore
- aumento di peso
- alterazioni dell'attività elettrica del cuore
- lividi
- esami del sangue che mostrano un aumento dello stress sul fegato e livelli elevati di bilirubina, una sostanza prodotta dal fegato

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- liquidi intorno al cuore
- arrossamento della pelle o prurito
- gli esami del sangue indicano una ridotta funzionalità renale

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare AYVAKYT**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla scatola esterna dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota che il flacone è danneggiato o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene AYVAKYT**

- Il principio attivo è avapritinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di avapritinib.
- Gli altri componenti sono (vedere paragrafo 2 "AYVAKYT contiene sodio"):
  - il nucleo della compressa contiene cellulosa microcristallina, copovidone, croscarmellosa sodica e magnesio stearato
  - il rivestimento della compressa contiene: talco, macrogol 3350, polivinile alcool e titanio diossido (E171)
  - l'inchiostro di stampa contiene: gommalacca glaze 45% (20% esterificato) in etanolo, Blu Brillante FCF (E133), titanio diossido (E171) ossido di ferro nero (E172) e glicole propilenico.

### **Descrizione dell'aspetto di AYVAKYT e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film di AYVAKYT 100 mg sono rotonde, bianche, di 9 mm di diametro, con "BLU" stampato con inchiostro blu su un lato e "100" sull'altro.

AYVAKYT è fornito in un flacone contenente 30 compresse rivestite con film. Ogni scatola contiene un flacone.

Mantenere il contenitore di essiccante nel flacone.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

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

E-mail: [MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

**Ελλάδα, Κύπρος**

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/en>.

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **AYVAKYT 200 mg compresse rivestite con film avapritinib**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è AYVAKYT e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere AYVAKYT
3. Come prendere AYVAKYT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AYVAKYT
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è AYVAKYT e a cosa serve**

##### **Cos'è AYVAKYT**

AYVAKYT è un farmaco contenente il principio attivo avapritinib.

##### **A cosa serve AYVAKYT**

AYVAKYT è utilizzato per il trattamento di:

- un tipo di tumore dell'apparato digerente chiamato tumore stromale gastrointestinale (GIST), quando questo non può essere trattato con un intervento chirurgico (non resecabile) o si è diffuso ad altre parti dell'organismo (metastatico) e che presenta una mutazione specifica (D842V) nel gene responsabile della produzione di una proteina chinasi chiamata recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA).
- mastocitosi aggressiva (ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasia ematologica (SM-AHN) o leucemia mastocitaria (MCL), in seguito ad almeno una terapia sistemica. Si tratta di patologie in cui l'organismo produce troppi mastociti, un tipo di globuli bianchi nel sangue. I sintomi insorgono quando un numero eccessivo di mastociti entra in diversi organi del corpo, come il fegato, il midollo osseo o la milza. Inoltre, i mastociti rilasciano sostanze, come l'istamina, che provocano svariati sintomi generalizzati che lei può avvertire insieme al danno agli organi interessati.  
L'insieme di ASM, SM-AHN e MCL si riferisce alla mastocitosi sistemica avanzata (AdvSM).

##### **Come agisce AYVAKYT**

AYVAKYT blocca l'attività di un gruppo di proteine nell'organismo chiamate chinasi. I mastociti nei pazienti affetti da AdvSM o le cellule che compongono il tumore di solito hanno modifiche (mutazioni) nei geni coinvolti nella produzione di chinasi specifiche associate alla crescita e alla diffusione di queste cellule.

Se ha domande circa il modo in cui AYVAKYT agisce o sul motivo per cui le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere AYVAKYT

### Non prenda AYVAKYT

- se è allergico ad avapritinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere AYVAKYT:

- **se ha avuto un aneurisma vascolare** (rigonfiamento e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o un'**emorragia cerebrale** nell'ultimo anno.
- **se ha basse conte piastriniche.**
- **se sta assumendo un medicinale che fluidifica il sangue per prevenire la formazione di coaguli, come warfarin o fenprocumone.**

Faccia particolare attenzione con questo medicinale:

- potrebbe sviluppare sintomi come **grave mal di testa, problemi alla vista, una grave sonnolenza o una grave debolezza in un lato del corpo (segni di emorragia cerebrale)**. In questo caso, contatti immediatamente il medico e interrompa temporaneamente il trattamento. Per i pazienti con AdvSM, prima di iniziare il trattamento il medico valuterà le conte piastriniche e le monitorerà al bisogno nel corso della terapia con avapritinib;
- il trattamento con questo medicinale può portare a un **maggior rischio di sanguinamento**. Avapritinib può causare sanguinamento nell'apparato digerente, come lo stomaco, il retto o l'intestino. In pazienti affetti da GIST, avapritinib può causare anche sanguinamento nel fegato, così come un sanguinamento del tumore. Informi il medico se ha o ha avuto eventuali problemi di sanguinamento. Prima di iniziare ad assumere avapritinib, il medico può decidere di effettuare degli esami del sangue. Richieda immediatamente l'assistenza di un medico se accusa i seguenti sintomi: presenza di sangue nelle feci o feci di colore nero, dolore allo stomaco, tosse/vomito con sangue;
- potrebbe anche sviluppare **perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (segni di un effetto cognitivo)**. Avapritinib talvolta può modificare il modo di pensare e ricordare le informazioni. Contatti il medico nel caso in cui dovesse manifestare questi sintomi o nel caso in cui un membro della famiglia, un assistente o qualcuno che La conosce nota che perde la memoria o è in uno stato confusionale;
- durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico **se aumenta di peso molto rapidamente, se sviluppa gonfiore al viso o agli arti, se ha difficoltà di respirazione o respiro corto**. Questo medicinale può causare una ritenzione di liquidi nell'organismo (grave ritenzione di liquidi);
- Avapritinib può causare **anomalia del ritmo cardiaco**. Il medico potrebbe condurre esami per valutare questi problemi durante il trattamento con avapritinib. Informi il medico se avverte capogiri, svenimento o ha battiti cardiaci anomali mentre assume questo medicinale;
- potrebbe avere **gravi problemi di stomaco e di intestino (diarrea, nausea e vomito)**. Richieda assistenza medica immediatamente se manifesta questi sintomi;
- può diventare **più sensibile alla luce del sole** mentre assume questo farmaco. È importante coprire le aree della pelle esposte al sole e usare una crema solare ad alto fattore di protezione solare (SPF).

Mentre sta assumendo avapritinib, il medico Le chiederà di sottoporsi a regolari esami del sangue. Dovrà anche essere pesato regolarmente.

Per maggiori informazioni, vedere paragrafo 4.

### **Bambini e adolescenti**

AYVAKYT non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Non somministri questo farmaco a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e AYVAKYT**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. AYVAKYT può influire sul meccanismo d'azione di altri farmaci e determinati altri farmaci possono influire sul meccanismo d'azione di questo medicinale.

### **Informi il medico o il farmacista prima di assumere AYVAKYT se sta assumendo uno dei seguenti medicinali**

I seguenti medicinali possono aumentare gli effetti di avapritinib e possono aumentare i suoi effetti indesiderati:

- boceprevir – utilizzato per il trattamento dell'epatite C
- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – usati per trattare infezioni da HIV/AIDS
- claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizzati per trattare le infezioni batteriche
- itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo – utilizzati per trattare infezioni fungine gravi
- conivaptan – utilizzato per trattare bassi livelli di sodio nel sangue (iponatremia).

I seguenti medicinali possono ridurre gli effetti di avapritinib:

- rifampicina - utilizzata per trattare la tubercolosi (TB) e altre infezioni batteriche
- carbamazepina, fenitoina, fosfenitoina, primidone, fenobarbital - usati per trattare l'epilessia
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) - un rimedio erboristico utilizzato per la depressione
- bosentan - utilizzato per trattare la pressione sanguigna alta
- efavirenz ed etravirina – utilizzati per trattare infezioni da HIV/AIDS
- modafinil – utilizzato per trattare i disturbi del sonno
- dabrafenib - utilizzato per trattare alcuni tipi di tumori
- nafcillina – utilizzata per trattare alcune infezioni batteriche
- desametasone – utilizzato per ridurre l'infiammazione.

AYVAKYT può alterare il funzionamento dei seguenti medicinali o aumentare i loro effetti indesiderati:

- alfentanil – utilizzato per controllare il dolore durante le operazioni e le procedure mediche
- atazanavir – utilizzato per il trattamento dell'infezione da HIV/AIDS
- midazolam – utilizzato per l'anestesia, la sedazione o per ridurre l'ansia
- simvastatina – utilizzata per il trattamento del colesterolo alto
- sirolimus, tacrolimus - utilizzati per prevenire il rigetto dei trapianti di organi.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **AYVAKYT con cibi e bevande**

Non deve bere succo di pompelmo né mangiare pompelmo durante il trattamento con AYVAKYT.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

#### Gravidanza

Questo medicinale non è raccomandato per l'uso durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario. Eviti di rimanere incinta durante il trattamento con questo medicinale, in quanto ciò potrebbe danneggiare il feto. Il medico illustrerà i potenziali rischi derivanti dall'assunzione di AYVAKYT durante la gravidanza.

Il medico potrebbe controllare se è in gravidanza prima di iniziare il trattamento con questo medicinale.

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 6 settimane dopo il completamento del trattamento. Gli uomini con partner femminili potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 2 settimane dopo il suo completamento. Si rivolga al medico per conoscere i metodi contraccettivi efficaci che potrebbe utilizzare.

#### Allattamento

Si rivolga al medico se sta allattando o se prevede di allattare con latte materno. Non è noto se AYVAKYT passi nel latte materno. Non allatti durante il trattamento con questo medicinale e per almeno 2 settimane dopo l'ultima dose. Chieda al medico qual è il modo migliore per nutrire il bambino durante questo periodo.

#### Fertilità

AYVAKYT può causare problemi di fertilità negli uomini e nelle donne. Consulti il medico se questo la preoccupa.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

AYVAKYT può causare sintomi che influiscono sulla capacità di concentrarsi e di reagire (vedere paragrafo 4). Pertanto, AYVAKYT può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Presti particolare attenzione durante la guida di un veicolo o l'utilizzo di macchinari se avverte questi effetti indesiderati.

#### **AYVAKYT contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **3. Come prendere AYVAKYT**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Dose raccomandata di AYVAKYT**

La dose raccomandata di AYVAKYT dipende dalla sua malattia (vedere di seguito). AYVAKYT è disponibile in compresse di dosaggi diversi: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. Il medico le indicherà la dose e il numero di compresse da assumere:

#### **Trattamento del GIST**

La dose raccomandata è di 300 mg per bocca una volta al giorno.

#### **Trattamento dell'AdvSM**

La dose raccomandata è di 200 mg per bocca una volta al giorno.

Se ha problemi al fegato, il medico può iniziare il trattamento a una dose ridotta di AYVAKYT.

Se manifesta effetti indesiderati, il medico può modificare la dose, interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento. Non modifichi la dose né interrompa l'assunzione di AYVAKYT a meno che non sia il medico a indicarglielo.

Deglutisca la(e) compressa(e) di AYVAKYT intera(e) con un bicchiere di acqua, a stomaco vuoto. Non mangi per almeno 2 ore prima e almeno 1 ora dopo l'assunzione di AYVAKYT.

Se vomita dopo l'assunzione della dose di AYVAKYT, non assuma una dose supplementare. Prenda la dose successiva all'orario previsto.

**Se prende più AYVAKYT di quanto deve**

Se ha preso accidentalmente troppe compresse, contatti immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

**Se dimentica di prendere AYVAKYT**

Se salta una dose di AYVAKYT, la prenda non appena se ne ricorda, a meno che la dose successiva programmata non debba essere presa entro 8 ore. Prenda la dose successiva al solito orario.

Non prenda due dosi in meno di 8 ore per compensare la dimenticanza della dose.

**4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Effetti indesiderati più gravi**

**Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Informi immediatamente il medico se avverte uno dei seguenti sintomi** (vedere anche paragrafo 2):

- grave mal di testa, problemi alla vista, grave sonnolenza, grave debolezza in un lato del corpo (segni di emorragia cerebrale)
- perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (segni di un effetto cognitivo).

**Altri effetti indesiderati nei pazienti con GIST possono comprendere:**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- calo di appetito
- perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (segni di un effetto cognitivo)
- capogiri
- alterazione del senso del gusto
- aumentata produzione di lacrime
- dolore addominale (alla pancia)
- nausea, conati di vomito e vomito
- diarrea
- secchezza di occhi, labbra, bocca e pelle
- bruciore di stomaco
- variazione nel colore dei capelli
- eruzione cutanea
- gonfiore (ad es., piedi, caviglie, viso, occhi, articolazioni)
- stanchezza
- esami del sangue che mostrano una diminuzione dei globuli rossi (anemia) e dei globuli bianchi
- esami del sangue che mostrano un aumento dello stress sul fegato e livelli elevati di bilirubina, una sostanza prodotta dal fegato

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- occhi rossi o doloranti, offuscamento della vista
- disidratazione
- bassi livelli di albumina nel sangue
- depressione
- ansia
- difficoltà ad addormentarsi (insonnia)
- emorragie cerebrali
- diminuita sensibilità, intorpidimento, formicolio o aumentata sensibilità al dolore a braccia e gambe
- sensazione di debolezza oppure insolita sonnolenza
- disturbi del linguaggio o voce roca

- disturbo del movimento
- mal di testa
- tremore
- sanguinamento nell'occhio
- aumento della sensibilità alla luce
- aumento della pressione arteriosa
- respiro affannoso
- naso chiuso
- tosse, compresa quella associata alla produzione di muco
- sanguinamento gastrointestinale
- aumento del liquido nell'addome
- stipsi, flatulenza (gas)
- difficoltà a deglutire
- dolori alla bocca, alle labbra o alla lingua, mugugno
- aumento di produzione di saliva
- pelle rossa o pruriginosa
- scolorimento della pelle
- perdita di capelli
- dolore
- spasmi muscolari
- sangue nelle urine
- febbre o sensazione di malessere generale
- alterazioni nell'attività elettrica del cuore
- aumento o perdita di peso
- esami del sangue che mostrano bassi livelli di piastrine, spesso associati a facilità di formazione di lividi o sanguinamento
- esami del sangue che mostrano un'alterata quantità di minerali nel sangue
- esami del sangue che mostrano una ridotta funzionalità renale
- esami del sangue che mostrano un aumento della degradazione dei muscoli

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- sanguinamento nel tumore
- liquido attorno al cuore
- sanguinamento nel fegato

**Altri effetti indesiderati in pazienti con AdvSM possono comprendere**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- alterazione del senso del gusto
- perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (effetti cognitivi)
- diarrea
- nausea, conati di vomito e vomito
- variazione nel colore dei capelli
- gonfiore (ad es. piedi, caviglie, viso, occhi, articolazioni)
- stanchezza
- esami del sangue che evidenziano una bassa conta piastrinica, spesso associata a facilità alla formazione di lividi o a sanguinamenti
- esami del sangue che evidenziano una diminuzione dei globuli rossi (anemia) e dei globuli bianchi

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- mal di testa
- vertigini
- diminuita sensibilità, intorpidimento, formicolio o aumentata sensibilità al dolore a braccia e gambe
- emorragie cerebrali
- aumento della lacrimazione
- epistassi (sangue dal naso)

- respiro affannoso
- bruciore di stomaco
- aumento dei liquidi addominali
- secchezza di occhi, labbra, bocca e pelle
- stipsi, flatulenza (gas)
- dolore addominale (mal di pancia)
- emorragia gastrointestinale
- eruzione cutanea
- perdita di capelli
- dolore
- aumento di peso
- alterazioni dell'attività elettrica del cuore
- lividi
- esami del sangue che mostrano un aumento dello stress sul fegato e livelli elevati di bilirubina, una sostanza prodotta dal fegato

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- liquidi intorno al cuore
- arrossamento della pelle o prurito
- gli esami del sangue indicano una ridotta funzionalità renale

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare AYVAKYT**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla scatola esterna dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota che il flacone è danneggiato o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene AYVAKYT**

- Il principio attivo è avapritinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di avapritinib.
- Gli altri componenti sono (vedere paragrafo 2 "AYVAKYT contiene sodio"):
  - il nucleo della compressa contiene cellulosa microcristallina, copovidone, croscarmellosa sodica e magnesio stearato
  - il rivestimento della compressa contiene: talco, macrogol 3350, polivinile alcool e titanio diossido (E171)
  - l'inchiostro di stampa contiene: gommalacca glaze 45% (20% esterificato) in etanolo, Blu Brillante FCF (E133), titanio diossido (E171) ossido di ferro nero (E172) e glicole propilenico.

### **Descrizione dell'aspetto di AYWAKYT e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film di AYWAKYT 200 mg sono ovali, bianche di 16 mm di lunghezza e 8 mm di larghezza, con "BLU" stampato con inchiostro blu su un lato e "200" sull'altro.

AYVAKYT è fornito in un flacone contenente 30 compresse rivestite con film. Ogni scatola contiene un flacone.

Mantenere il contenitore di essiccante nel flacone.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

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

E-mail: [MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

**Ελλάδα, Κύπρος**

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/en>.

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **AYVAKYT 300 mg compresse rivestite con film avapritinib**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è AYVAKYT e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere AYVAKYT
3. Come prendere AYVAKYT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AYVAKYT
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è AYVAKYT e a cosa serve**

##### **Cos'è AYVAKYT**

AYVAKYT è un farmaco contenente il principio attivo avapritinib.

##### **A cosa serve AYVAKYT**

AYVAKYT è utilizzato per il trattamento di adulti con un tipo di tumore dell'apparato digerente chiamato tumore stromale gastrointestinale (GIST), quando questo non può essere trattato con un intervento chirurgico (non resecabile) o si è diffuso ad altre parti dell'organismo (metastatico) e che presenta una mutazione specifica (D842V) nel gene responsabile della produzione di una proteina chinasi chiamata recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA).

##### **Come agisce AYVAKYT**

AYVAKYT blocca l'attività di un gruppo di proteine nell'organismo chiamate chinasi. I mastociti nei pazienti affetti da AdvSM o le cellule che compongono il tumore di solito hanno modifiche (mutazioni) nei geni coinvolti nella produzione di chinasi specifiche associate alla crescita e alla diffusione di queste cellule.

Se ha domande circa il modo in cui AYVAKYT agisce o sul motivo per cui le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere AYVAKYT**

##### **Non prenda AYVAKYT**

- se è allergico ad avapritinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere AYVAKYT:

- **se ha avuto un aneurisma vascolare** (rigonfiamento e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o un'**emorragia cerebrale** nell'ultimo anno.
- **se sta assumendo un medicinale che fluidifica il sangue per prevenire la formazione di coaguli, come warfarin o fenprocumone.**

Faccia particolare attenzione con questo medicinale:

- potrebbe sviluppare sintomi come **grave mal di testa, problemi alla vista, una grave sonnolenza o una grave debolezza in un lato del corpo (segni di emorragia cerebrale)**. In questo caso, contatti immediatamente il medico e interrompa temporaneamente il trattamento;
- il trattamento con questo medicinale può portare a un **maggior rischio di sanguinamento**. Avapritinib può causare sanguinamento nell'apparato digerente, come lo stomaco, il retto o l'intestino. In pazienti affetti da GIST, avapritinib può causare anche sanguinamento del fegato, così come un sanguinamento del tumore. Informi il medico se ha o ha avuto eventuali problemi di sanguinamento. Prima di iniziare ad assumere avapritinib il medico può decidere di effettuare degli esami del sangue. Richieda immediatamente l'assistenza di un medico se accusa i seguenti sintomi: presenza di sangue nelle feci o feci di colore nero, dolore allo stomaco, tosse/vomito con sangue;
- potrebbe anche sviluppare **perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (segni di un effetto cognitivo)**. Avapritinib talvolta può modificare il modo di pensare e ricordare le informazioni. Contatti il medico nel caso in cui dovesse manifestare questi sintomi o nel caso in cui un membro della famiglia, un assistente o qualcuno che La conosce nota che perde la memoria o è in uno stato confusionale;
- durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico **se aumenta di peso molto rapidamente, se sviluppa gonfiore al viso o agli arti, se ha difficoltà di respirazione o respiro corto**. Questo medicinale può causare una ritenzione di liquidi nell'organismo (grave ritenzione di liquidi);
- Avapritinib può causare **anomalia del ritmo cardiaco**. Il medico potrebbe condurre esami per valutare questi problemi durante il trattamento con avapritinib. Informi il medico se avverte capogiri, svenimento o ha battiti cardiaci anomali mentre assume questo medicinale;
- potrebbe avere **gravi problemi di stomaco e di intestino (diarrea, nausea e vomito)**. Richieda assistenza medica immediatamente se manifesta questi sintomi;
- può diventare **più sensibile alla luce del sole** mentre assume questo farmaco. È importante coprire le aree della pelle esposte al sole e usare una crema solare ad alto fattore di protezione solare (SPF).

Mentre sta assumendo avapritinib, il medico Le chiederà di sottoporsi a regolari esami del sangue. Dovrà anche essere pesato regolarmente.

Per maggiori informazioni, vedere paragrafo 4.

### Bambini e adolescenti

AYVAKYT non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Non somministri questo farmaco a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### Altri medicinali e AYVAKYT

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. AYVAKYT può influire sul meccanismo d'azione di altri farmaci e determinati altri farmaci possono influire sul meccanismo d'azione di questo medicinale.

### Informi il medico o il farmacista prima di assumere AYVAKYT se sta assumendo uno dei seguenti medicinali

I seguenti medicinali possono aumentare gli effetti di avapritinib e possono aumentare i suoi effetti indesiderati:

- boceprevir – utilizzato per il trattamento dell'epatite C

- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – usati per trattare infezioni da HIV/AIDS
- claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizzate per trattare le infezioni batteriche
- itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo – utilizzati per trattare infezioni fungine gravi
- conivaptan – utilizzato per trattare bassi livelli di sodio nel sangue (iponatremia).

I seguenti medicinali possono ridurre gli effetti di avapritinib:

- rifampicina - utilizzata per trattare la tubercolosi (TB) e altre infezioni batteriche
- carbamazepina, fenitoina, fosfenitoina, primidone, fenobarbital - usati per trattare l'epilessia
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) - un rimedio erboristico utilizzato per la depressione
- bosentan - utilizzato per trattare la pressione sanguigna alta
- efavirenz ed etravirina – utilizzati per trattare infezioni da HIV/AIDS
- modafinil – utilizzato per trattare i disturbi del sonno
- dabrafenib - utilizzato per trattare alcuni tipi di tumori
- nafcillina – utilizzata per trattare alcune infezioni batteriche
- desametasone – utilizzato per ridurre l'infiammazione.

Questo medicinale può alterare il funzionamento dei seguenti medicinali o aumentare i loro effetti indesiderati:

- alfentanil – utilizzato per controllare il dolore durante le operazioni e le procedure mediche
- atazanavir – utilizzato per il trattamento dell'infezione da HIV/AIDS
- midazolam – utilizzato per l'anestesia, la sedazione o per ridurre l'ansia
- simvastatina – utilizzata per il trattamento del colesterolo alto
- sirolimus, tacrolimus - utilizzati per prevenire il rigetto dei trapianti di organi.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

#### **AYVAKYT con cibi e bevande**

Non deve bere succo di pompelmo né mangiare pompelmo durante il trattamento con AYVAKYT.

#### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

##### Gravidanza

Questo medicinale non è raccomandato per l'uso durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario. Eviti di rimanere incinta durante il trattamento con questo medicinale, in quanto ciò potrebbe danneggiare il feto. Il medico illustrerà i potenziali rischi derivanti dall'assunzione di AYVAKYT durante la gravidanza.

Il medico potrebbe controllare se è in gravidanza prima di iniziare il trattamento con questo medicinale.

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 6 settimane dopo il completamento del trattamento. Gli uomini con partner femminili potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 2 settimane dopo il suo completamento. Si rivolga al medico per conoscere i metodi contraccettivi efficaci che potrebbe utilizzare.

##### Allattamento

Si rivolga al medico se sta allattando o se prevede di allattare con latte materno. Non è noto se AYVAKYT passi nel latte materno. Non allatti durante il trattamento con questo medicinale e per almeno 2 settimane dopo l'ultima dose. Chiedi al medico qual è il modo migliore per nutrire il bambino durante questo periodo.

### Fertilità

AYVAKYT può causare problemi di fertilità negli uomini e nelle donne. Consulti il medico se questo la preoccupa.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

AYVAKYT può causare sintomi che influiscono sulla capacità di concentrarsi e di reagire (vedere paragrafo 4). Pertanto, AYVAKYT può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Presti particolare attenzione durante la guida di un veicolo o l'utilizzo di macchinari se avverte questi effetti indesiderati.

### **AYVAKYT contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere AYVAKYT**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Dose raccomandata di AYVAKYT**

La dose raccomandata di AYVAKYT dipende dalla sua malattia (vedere di seguito).

AYVAKYT è disponibile in compresse di dosaggi diversi: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. Il medico le indicherà la dose e il numero di compresse da assumere:

### **Trattamento del GIST**

La dose raccomandata è di 300 mg per bocca una volta al giorno.

Se ha problemi al fegato, il medico può iniziare il trattamento a una dose ridotta di AYVAKYT.

Se manifesta effetti indesiderati, il medico può modificare la dose, interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento. Non modifichi la dose né interrompa l'assunzione di AYVAKYT a meno che non sia il medico a indicarglielo.

Deglutisca la(e) compressa(e) di AYVAKYT intera(e) con un bicchiere di acqua, a stomaco vuoto. Non mangi per almeno 2 ore prima e almeno 1 ora dopo l'assunzione di AYVAKYT.

Se vomita dopo l'assunzione della dose di AYVAKYT, non assuma una dose supplementare. Prenda la dose successiva all'orario previsto.

### **Se prende più AYVAKYT di quanto deve**

Se ha preso accidentalmente troppe compresse, contatti immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

### **Se dimentica di prendere AYVAKYT**

Se salta una dose di AYVAKYT, la prenda non appena se ne ricorda, a meno che la dose successiva programmata non debba essere presa entro 8 ore. Prenda la dose successiva al solito orario. Non prenda due dosi in meno di 8 ore per compensare la dimenticanza della dose.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati più gravi**

**Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Informi immediatamente il medico se avverte uno dei seguenti sintomi** (vedere anche paragrafo 2):

- grave mal di testa, problemi alla vista, grave sonnolenza, grave debolezza in un lato del corpo (segni di emorragia cerebrale)
- perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (segni di un effetto cognitivo).

### **Altri effetti indesiderati possono comprendere:**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- calo di appetito
- perdita di memoria, alterazioni della memoria oppure senso di confusione (effetti cognitivi)
- capogiri
- alterazione del senso del gusto
- aumentata produzione di lacrime
- dolore addominale (alla pancia)
- nausea, conati di vomito e vomito
- diarrea
- secchezza di occhi, labbra, bocca e pelle
- bruciore di stomaco
- variazione nel colore dei capelli
- eruzione cutanea
- gonfiore (ad es., piedi, caviglie, viso, occhi, articolazioni)
- stanchezza
- esami del sangue che mostrano una diminuzione dei globuli rossi (anemia) e dei globuli bianchi
- esami del sangue che mostrano un aumento dello stress sul fegato e livelli elevati di bilirubina, una sostanza prodotta dal fegato

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- occhi rossi o doloranti, offuscamento della vista
- disidratazione
- bassi livelli di albumina nel sangue
- depressione
- ansia
- difficoltà ad addormentarsi (insonnia)
- emorragie cerebrali
- diminuita sensibilità, intorpidimento, formicolio o aumentata sensibilità al dolore a braccia e gambe
- sensazione di debolezza oppure insolita sonnolenza
- disturbi del linguaggio o voce roca
- disturbo del movimento
- mal di testa
- tremore
- sanguinamento nell'occhio
- aumento della sensibilità alla luce
- aumento della pressione arteriosa
- respiro affannoso
- naso chiuso
- tosse, compresa quella associata alla produzione di muco
- sanguinamento gastrointestinale
- aumento del liquido nell'addome
- stipsi, flatulenza (gas)
- difficoltà a deglutire
- dolori alla bocca, alle labbra o alla lingua, mugugno
- aumento di produzione di saliva
- pelle rossa o pruriginosa
- scolorimento della pelle

- perdita di capelli
- dolore
- spasmi muscolari
- sangue nelle urine
- febbre o sensazione di malessere generale
- alterazioni nell'attività elettrica del cuore
- aumento o perdita di peso
- esami del sangue che mostrano bassi livelli di piastrine, spesso associati a facilità di formazione di lividi o sanguinamento
- esami del sangue che mostrano un'alterata quantità di minerali nel sangue
- esami del sangue che mostrano una ridotta funzionalità renale
- esami del sangue che mostrano un aumento della degradazione dei muscoli

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- sanguinamento nel tumore
- liquido attorno al cuore
- sanguinamento nel fegato

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare AYVAKYT**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla scatola esterna dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota che il flacone è danneggiato o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene AYVAKYT**

- Il principio attivo è avapritinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di avapritinib.
- Gli altri componenti sono:
  - il nucleo della compressa contiene cellulosa microcristallina, copovidone, croscarmellosa sodica e magnesio stearato
  - il rivestimento della compressa contiene: talco, macrogol 3350, polivinile alcool e titanio diossido (E171)
  - l'inchiostro di stampa contiene: gommalacca glaze 45% (20% esterificato) in etanolo, Blu Brillante FCF (E133), titanio diossido (E171) ossido di ferro nero (E172) e glicole propilenico.

### **Descrizione dell'aspetto di AYVAKYT e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film di AYVAKYT 300 mg sono ovali, bianche di 18 mm di lunghezza e 9 mm di larghezza, con "BLU" stampato con inchiostro blu su un lato e "300" sull'altro.

AYVAKYT è fornito in un flacone contenente 30 compresse rivestite con film. Ogni scatola contiene un flacone.

Mantenere il contenitore di essiccante nel flacone.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Puh: +31 85 064 4001  
E-mail: [MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/en>