

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AYVAKYT 25 mg plėvele dengtos tabletės
AYVAKYT 50 mg plėvele dengtos tabletės
AYVAKYT 100 mg plėvele dengtos tabletės
AYVAKYT 200 mg plėvele dengtos tabletės
AYVAKYT 300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

AYVAKYT 25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg avapritinibo.

AYVAKYT 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg avapritinibo.

AYVAKYT 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg avapritinibo.

AYVAKYT 200 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg avapritinibo.

AYVAKYT 300 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg avapritinibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

AYVAKYT 25 mg plėvele dengtos tabletės

Apvali, balta, 5 mm skersmens plėvele dengta tabletė su įspaustu tekstu. Vienoje pusėje įspausa „BLU“, kitoje pusėje – „25“.

AYVAKYT 50 mg plėvele dengtos tabletės

Apvali, balta, 6 mm skersmens plėvele dengta tabletė su įspaustu tekstu. Vienoje pusėje įspausa „BLU“, kitoje pusėje – „50“.

AYVAKYT 100 mg plėvele dengtos tabletės

Apskrita, balta, 9 mm skersmens plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje mėlynos spalvos rašalu išspausdinta „BLU“, kitoje pusėje – „100“.

AYVAKYT 200 mg plėvele dengtos tabletės

Ovali, balta, 16 mm ilgio ir 8 mm pločio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje mėlynos spalvos rašalu išspausdinta „BLU“, kitoje pusėje – „200“.

AYVAKYT 300 mg plėvele dengtos tabletės

Ovali, balta, 18 mm ilgio ir 9 mm pločio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje mėlynos spalvos rašalu išspausdinta „BLU“, kitoje pusėje – „300“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nerezekuotinas arba metastazavęs virškinimo trakto stromos navikas (angl. *gastrointestinal stromal tumour [GIST]*)

AYVAKYT yra skirtas kaip monoterapija suaugusių pacientų, kuriems yra nerezekuotinių arba metastazavusių virškinimo trakto stromos navikų (GIST), turinčių alfa tipo trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptoriaus (angl. platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) D842V mutaciją, gydymui.

Išplitusi sisteminė mastocitozė (angl. *Advanced systemic mastocytosis [AdvSM]*)

AYVAKYT skirtas kaip monoterapija suaugusių pacientų, kuriems yra agresyvi sisteminė mastocitozė (ASM), sisteminė mastocitozė su susijusiu hematologiniu naviku (SM-SHN) arba mastocitų leukemija (MCL), gydymui po bent vienos sisteminės terapijos.

Indolentinė sisteminė mastocitozė (ISM)

AYVAKYT skirtas suaugusių pacientų, sergančių indolentine sistetine mastocitoze (ISM), pasireiškiančia vidutinio sunkumo arba sunkiais simptomais, kurie simptominiu gydymu kontroliuojami nepakankamai, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant ligas, kurioms gydyti skirtas avapritinibas (žr. 4.1 skyrių).

Dozavimas

Nerezekuotinas arba metastazavęs GIST

Esant GIST rekomenduojama pradinė avapritinibo dozė yra 300 mg per burną vieną kartą per parą, nevalgius (žr. skyrių „Vartojimo metodas“).

Gydymas turi būti tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo atsiradimo.

Pacientų atranka nerezekuotinam arba metastazavusiam GIST, turinčiam PDGFRA D842V mutaciją, gydyti turi būti pagrįsta įteisintu tyrimo metodu.

Būtina vengti vartoti avapritinibo kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais. Jei negalima išvengti vartojimo kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi, pradinę avapritinibo dozę būtina sumažinti nuo 300 mg iki 100 mg per burną kartą per parą (žr. 4.5 skyrių).

Išplitusi sisteminė mastocitozė

Esant AdvSM rekomenduojama pradinė avapritinibo dozė yra 200 mg per burną vieną kartą per parą, nevalgius (žr. skyrių „Vartojimo metodas“). Ši 200 mg dozė kartą per parą yra ir maksimali rekomenduojama dozė, kurios negalima viršyti AdvSM sergantiems pacientams. Gydymas turi būti tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo atsiradimo.

Pacientų, kurių trombocitų skaičius $< 50 \times 10^9/l$, gydyti avapritinibu nerekomenduojama (žr. 2 lentelę ir 4.4 skyrių).

Būtina vengti vartoti avapritinibo kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais. Jei negalima išvengti vartojimo kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi, pradinę avapritinibo dozę būtina sumažinti nuo 200 mg iki 50 mg per burną kartą per parą (žr. 4.5 skyrių).

Indolentinė sisteminė mastocitozė

Esant ISM rekomenduojama pradinė avapritinibo dozė yra 25 mg per burną vieną kartą per parą, nevalgius (žr. poskyrį „Vartojimo metodas“). Ši 25 mg dozė kartą per parą yra ir maksimali rekomenduojama dozė, kurios negalima viršyti ISM sergantiems pacientams. ISM gydymas turi būti tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo atsiradimo.

Privaloma vengti vartoti avapritinibo kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių).

Dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Nepriklausomai nuo indikacijos, siekiant suvaldyti nepageidaujamas reakcijas, gali būti apsvarstytas gydymo nutraukimas sumažinus dozę arba nesumažinus jos, atsižvelgiant į sunkumą ir klinikinę būklę.

Dozę reikia koreguoti pagal rekomendacijas, atsižvelgiant į saugumą ir toleravimą.

Pacientams, sergantiems GIST, AdvSM arba ISM, rekomenduojama mažinti dozę ir ją keisti dėl nepageidaujamų reakcijų, kaip nurodyta 1 ir 2 lentelėse.

1 lentelė. Rekomenduojamas AYVAKYT dozės sumažinimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Dozės sumažinimas	GIST (pradinė dozė 300 mg)	AdvSM (pradinė dozė 200 mg)	ISM (pradinė dozė 25 mg)*
Pirmasis	200 mg kartą per parą	100 mg kartą per parą	25 mg kas antrą parą
Antrasis	100 mg kartą per parą	50 mg kartą per parą	-
Trečiasis	-	25 mg kartą per parą	-

* ISM sergantiems pacientams, kuriems reikia mažinti dozę iki mažesnės nei 25 mg kas antrą parą, gydymą reikia nutraukti.

2 lentelė. Rekomenduojamas AYVAKYT dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Dozės keitimas
GIST, AdvSM arba ISM sergantys pacientai		
Intrakranialinis kraujavimas (žr. 4.4 skyrių).	Visi laipsniai	Visam laikui nutraukite AYVAKYT vartojimą.
Poveikis kognityvinei funkcijai** (žr. 4.4 skyrių).	1 laipsnis	Tęskite tą pačią dozę, sumažinkite dozę arba laikinai pertraukite vartojimą, kol rodikliai grįš iki pradinio įvertinimo lygio arba simptomai praeis. Vėl pradėkite vartoti tą pačią arba mažesnę dozę.
	2 arba 3 laipsniai	Laikinais pertraukite gydymą, kol rodikliai grįš iki pradinio įvertinimo lygio, 1 laipsnio arba simptomai praeis. Vėl pradėkite vartoti tą pačią arba mažesnę dozę.
	4 laipsnis	Visam laikui nutraukite AYVAKYT vartojimą.
Kitos nepageidaujamos reakcijos (taip pat žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	3 arba 4 laipsniai	Laikinais pertraukite vartojimą, kol rodikliai grįš iki 2 laipsnio arba mažesnio lygio. Vėl pradėkite vartoti tą pačią arba mažesnę dozę, jeigu galima.
AdvSM sergantys pacientai		
Trombocitopenija (žr. 4.4 skyrių).	Mažiau nei $50 \times 10^9/l$	Nutraukite dozės vartojimą, kol trombocitų skaičius bus $\geq 50 \times 10^9/l$, tada vėl pradėkite vartoti mažesnę dozę (žr. 1 lentelę). Jei trombocitų skaičius neatsistato virš $50 \times 10^9/l$, apsvarstykite galimybę atlikti trombocitų transfuziją.

* Nepageidaujamų reakcijų sunkumas, klasifikuojamas pagal Nacionalinio vėžio instituto (angl. National Cancer Institute) Nepageidaujamų reiškinių bendruosius terminijos kriterijus (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 4.03 ir 5.0 versijas.

** Nepageidaujamos reakcijos, turinčios poveikį kasdienio gyvenimo veiklai (KGV), esant 2-ojo arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamai reakcijai.

Praleistos dozės

Jei avapritinibo dozės laikas praleidžiamas, pacientas turi suvartoti praleistą dozę vėliau, nebent iki kitos suplanuotos dozės liko mažiau kaip 8 valandos (žr. skyrių „Vartojimo metodas“). Jei dozė nebuvo suvartota likus bent 8 valandoms iki kitos dozės laiko, ją būtina praleisti ir pacientas turi tęsti gydymą kita planuota doze.

Jei išgėręs avapritinibo dozę pacientas vemia, jis turi nevartoti papildomos dozės, o toliau vartoti kitą suplanuotą dozę.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų ir vyresniems pacientams dozės keisti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių). Klinikinių duomenų apie 75 metų ir vyresnius ISM sergančius pacientus yra nedaug (žr. 5.1 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Dozės keisti nerekomenduojama pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendras bilirubino kiekis viršija viršutinę normos ribą (VNR) ir aspartato aminotransferazė (AST) > VNR arba bendras bilirubino kiekis yra didesnis nei 1–1,5 karto virš VNR ir bet koks AST aktyvumas) ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendras bilirubino kiekis > 1,5–

3,0 karto viršija VNR ir bet koks AST aktyvumas). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child-Pugh skalę), rekomenduojama skirti koreguotą pradinę avapritinibo dozę. Pradinę avapritinibo dozę reikia sumažinti nuo 300 mg iki 200 mg per burną kartą per parą pacientams, kuriems yra GIST, nuo 200 mg iki 100 mg per burną kartą per parą pacientams, kuriems yra AdvSM, ir nuo 25 mg per burną kartą per parą iki 25 mg per burną kas antrą parą ISM sergantiems pacientams (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (pagal Cockcroft-Gault formulę apskaičiuotas kreatinino klirensas [CLcr] 30–89 ml/min.), dozės keisti nerekomenduojama. Avapritinibas netirtas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (CLcr 15–29 ml/min.) arba galutinės stadijos inkstų liga (CLcr < 15 ml/min.), todėl pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga jo vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

AYVAKYT saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų dar neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

AYVAKYT yra skirtas vartoti per burną.

Tabletes būtina vartoti nevalgius ir ne mažiau kaip valandą prieš valgį arba praėjus bent 2 valandoms po valgio (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai tabletes privalo nuryti sveikas, užsigerdami stikline vandens.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimai

Avapritinibo vartojimas yra susijęs su padidėjusiu kraujavimo reiškinių, įskaitant rimtas ir sunkias nepageidaujamas reakcijas, pavyzdžiui, kraujavimą iš virškinimo trakto ir intrakranialinį kraujavimą pacientams, kuriems yra nerezekuotinių arba metastazavusių GIST ir AdvSM, dažnumo padidėjimu. Gydamas avapritinibu pacientus, kuriems yra nerezekuotinių arba metastazavusių GIST, dažniausiai gauta pranešimų apie nepageidaujamas kraujavimo iš virškinimo trakto reakcijas, tačiau pasitaikė ir kraujavimo iš kepenų bei naviko atvejų GIST sergantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Įprastas nepageidaujamų kraujavimo reakcijų sekimas GIST arba AdvSM sergantiems pacientams turi apimti medicininę apžiūrą. Būtina stebėti bendro kraujo tyrimo, įskaitant trombocitų, bei krešėjimo rodmenis GIST arba AdvSM sergantiems pacientams, ypač pacientams, turintiems polinkį į kraujavimą, ir tiems, kurie gydomi antikoaguliantais (pvz., varfarinu ir fenpropukumonu) arba kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais, didinančiais kraujavimo riziką.

Intrakranialinis kraujavimas

GIST arba AdvSM sergantiems pacientams, vartojusiems avapritinibą, pasitaikė nepageidaujamų intrakranialinio kraujavimo reakcijų.

Prieš pradėdamas gydyti avapritinibą bet kuria doze, pacientams, kuriems galimai padidėjusi rizika, įskaitant tuos, kurie yra sirgę arba serga kraujagyslių aneurizma arba yra patyrę intrakranialinį kraujavimą ar galvos smegenų kraujotakos sutrikimų per pastaruosius metus, kurie kartu vartoja antikoagulantų arba serga trombocitopenija, reikia kruopščiai apsvarstyti intrakranialinio kraujavimo riziką.

Pacientai, kuriems gydymo avapritinibu metu pasireiškia kliniškai svarbūs neurologiniai požymiai ir simptomai (pvz., stiprus galvos skausmas, regėjimo sutrikimai, mieguistumas ir (arba) fokusavimo silpnumas), turi pertraukti avapritinibo dozių vartojimą ir nedelsdami informuoti savo sveikatos priežiūros specialistą. Gydytojo nuožiūra, atsižvelgiant į sunkumą ir klinikinę būklę, gali būti atliktas smegenų magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) arba kompiuterinė tomografija (KT).

Pacientams, kuriems nustatytas intrakranialinis kraujavimas gydant avapritinibu, esant bet kokiai indikacijai, nepriklausomai nuo sunkumo laipsnio, avapritinibo vartojimą būtina visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Nerezekuotinas arba metastazavęs GIST

Buvo pranešta apie sunkias nepageidaujamas intrakranialinio kraujavimo reakcijas avapritinibo vartojusiems pacientams, kuriems yra nerezekuotinų arba metastazavusių GIST (žr. 4.8 skyrių). Tikslus mechanizmas nežinomas.

Klinikinių tyrimų patirties vartojant avapritinibą pacientams, kurių smegenyse yra metastazių, nėra.

Išplitusi sisteminė mastocitozė

Buvo pranešta apie sunkias nepageidaujamas intrakranialinio kraujavimo reakcijas avapritinibo vartojusiems pacientams, sergantiems AdvSM (žr. 4.8 skyrių). Tikslus mechanizmas nežinomas. Intrakranialinio kraujavimo dažnis buvo didesnis pacientams, kurių trombocitų skaičius buvo $< 50 \times 10^9/l$, ir pacientams, kurių pradinė dozė buvo ≥ 300 mg.

Atsižvelgiant į tai, kas nurodyta aukščiau, prieš pradėdant gydymą būtina nustatyti trombocitų skaičių. Avapritinibo nerekomenduojama skirti pacientams, kurių trombocitų skaičius $< 50 \times 10^9/l$. Pradėjus gydymą, pirmąsias 8 savaites trombocitų skaičius turi būti nustatomas kas 2 savaites, neatsižvelgiant į pradinį trombocitų skaičių. Po 8 gydymo savaitių stebėkite trombocitų skaičių kas 2 savaites (arba dažniau, jei yra klinikinių indikacijų), jei vertės mažesnės nei $75 \times 10^9/l$, kas 4 savaites, jei vertės yra nuo 75 iki $100 \times 10^9/l$, ir atsižvelgdami į klinikines indikacijas, jei vertės didesnės nei $100 \times 10^9/l$.

Norėdami sukontroliuoti $< 50 \times 10^9/l$ trombocitų skaičių, laikinai nutraukite avapritinibo vartojimą. Gali prireikti atlikti trombocitų transfuziją ir būtina pakeisti dozę, kaip rekomenduojama 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių). Klinikinių tyrimų metu, sumažinus avapritinibo dozę arba nutraukus jo vartojimą, trombocitopenija paprastai buvo grįžtama. Didžiausia dozė pacientams, sergantiems AdvSM, negali viršyti 200 mg kartą per parą.

Poveikis kognityvinei funkcijai

Pacientams, vartojantiems avapritinibą, gali pasireikšti poveikis kognityvinei funkcijai, pvz., atminties sutrikimas, kognityvinis sutrikimas, sumišimo būseną ir encefalopatiją (žr. 4.8 skyrių). Poveikio kognityvinei funkcijai mechanizmas nežinomas.

GIST arba AdvSM sergančius pacientus rekomenduojama kliniškai stebėti, ar jiems neatsiranda kognityvinių reiškinų požymių ir simptomų, tokių, kaip naujas ar padidėjęs užmaršumas, sumišimas ir (arba) kognityvinės funkcijos sutrikimas. GIST arba AdvSM sergantys pacientai privalo nedelsdami pranešti savo sveikatos priežiūros specialistui, jei atsiranda naujų ar pablogėja kognityviniai simptomai.

GIST arba AdvSM sergantiems pacientams, kuriems pastebėtas su gydymu avapritinibu susijęs poveikis kognityvinei funkcijai, būtina keisti rekomenduojamą dozę, kaip nurodyta 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių). Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo GIST arba AdvSM sergantys pacientai, metu dozės sumažinimas arba pertraukimai pagerino ≥ 2 laipsnio poveikį kognityvinei funkcijai, palyginti su minėtų veiksnių nedarymu.

ISM sergantiems pacientams poveikis kognityvinei funkcijai gali būti vienas iš ligos simptomų. ISM sergantys pacientai turi pranešti savo sveikatos priežiūros specialistui, jeigu atsiranda naujų kognityvinių funkcijų simptomų arba jie pablogėja.

Skysčio kaupimasis

Pacientams, kuriems yra nerezekuotinių arba metastazavusių GIST, vartojant avapritinibo užfiksuota skysčio kaupimosi atvejų, įskaitant sunkios lokalsios edemos (veido, periorbitalinė, periferinė edema ir (arba) išsiliejimas į pleuros ertmę) arba generalizuotos edemos atvejų, kurie buvo bent jau dažni. Kitų lokalių edemų (gerklų edema ir (arba) išsiliejimas į širdiplėvės ertmę) atvejų užfiksuota nedažnai (žr. 4.8 skyrių).

AdvSM sergantiems pacientams buvo pastebėta lokalizuota (veido, periorbitalinė, periferinė, plaučių edema, perikardo ir (arba) pleuros efuzija) arba generalizuota edema ir ascitas, kurių dažnis buvo bent dažnas (žr. 4.8 skyrių). Nedažnai pranešta apie kitas lokalizuotas edemas (gerklų edemą).

Todėl rekomenduojama įvertinti šias nepageidaujamas GIST arba AdvSM sergančių pacientų reakcijas, įskaitant reguliarių svorio ir kvėpavimo takų simptomų vertinimą. Būtina atidžiai ištirti netikėtą greitą svorio padidėjimą arba kvėpavimo takų simptomus, rodančius skysčių kaupimąsi, ir imtis tinkamų palaikomųjų slaugos bei gydomųjų priemonių, pavyzdžiui, diuretikų. GIST arba AdvSM sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia ascitas, rekomenduojama įvertinti ascito etiologiją.

Buvo pranešta apie ISM sergantiems pacientams pasireiškusias lokalizuotas (periferinės, veido) edemas, kurių dažnio kategorija buvo mažiausiai dažna (žr. 4.8 skyrių).

QT intervalo pailgėjimas

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems yra nerezekuotinių arba metastazavusių GIST ir AdvSM, gydomiems avapritinibu, buvo pastebėtas QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). QT intervalo pailgėjimas gali paskatinti skilvelių aritmijų, įskaitant torsade de pointes, rizikos padidėjimą.

Avapritinibą reikia atsargiai skirti GIST arba AdvSM sergantiems pacientams, kuriems nustatytas QT intervalo pailgėjimas ir yra QT intervalo pailgėjimo rizika (pvz., dėl kartu vartojamų vaistinių preparatų, iš anksčiau esančios širdies ligos ir (arba) elektrolitų kiekio sutrikimo). Būtina vengti vartoti kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais dėl padidėjusios nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizikos, įskaitant QT pailgėjimą ir susijusias aritmijas (žr. 4.5 skyrių). Jei negalima išvengti vartojimo kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais, žr. 4.2 skyrių dėl dozės keitimo instrukcijų.

Jei avapritinibas GIST arba AdvSM sergančių pacientų vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali pailginti QT intervalą, turi būti apgalvotas protarpinis QT vertinimas atliekant elektrokardiogramą (EKG).

ISM sergantiems pacientams reikia apsvarstyti QT intervalo įvertinimą pagal EKG, ypač pacientams, kuriems kartu yra veiksnių, galinčių pailginti QT intervalą (pvz., amžius, anksčiau buvę širdies ritmo sutrikimai ir kt.).

Virškinimo trakto sutrikimai

Pacientų, kuriems nustatytas nerezekuotinas arba metastazavęs GIST ir AdvSM, dažniausios nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas (žr. 4.8 skyrių). GIST arba AdvSM sergančius pacientus, kuriems pasireiškia viduriavimas, pykinimas ir vėmimas, reikia įvertinti, kad būtų atmesta su liga susijusi etiologija. Palaikomoji virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų, kurias reikia gydyti, priežiūra gali būti vykdoma vaistiniais preparatais, kuriems būdingos vėmimą slopinančios, viduriavimą mažinančios arba antacidinės savybės.

GIST arba AdvSM sergančių pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos, hidratacijos būklę reikia atidžiai stebėti ir gydyti taip, kaip numatyta pagal standartinę klinikinę praktiką.

Laboratoriniai tyrimai

Gydymas avapritinibu pacientams, kuriems yra nerezekuotinių arba metastazavusių GIST ir AdvSM, yra susijęs su anemija, neutropenija ir (arba) trombocitopenija. Gydant avapritinibu GIST arba AdvSM sergančius pacientus, būtina reguliariai atlikti bendrą kraujo tyrimą. Taip pat žr. apie intrakranialinį kraujavimą pirmiau šiame skyriuje ir 4.8 skyriuje.

Gydymas avapritinibu pacientams, kuriems yra nerezekuotinių arba metastazavusių GIST ir AdvSM, yra susijęs su bilirubino ir kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimu (žr. 4.8 skyrių). GIST arba AdvSM sergantiems pacientams, vartojantiems avapritinibą, reikia reguliariai tikrinti kepenų funkciją (transaminazės ir bilirubinas).

CYP3A4 inhibitoriai ir induktoriai

Būtina vengti vartoti kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, nes tai gali padidinti avapritinibo koncentraciją plazmoje (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Reikia vengti vartoti kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais, nes tai gali sumažinti avapritinibo koncentraciją plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Jautrumo šviesai reakcija

Dėl fototoksiškumo, susijusio su avapritinibu, būtina vengti ekspozicijos tiesioginiams saulės spinduliais arba ją sumažinti iki minimumo. Pacientams būtina patarti naudoti tokias priemones kaip apsauginiai drabužiai ir apsauginiai kremai nuo saulės, turintys aukštą apsaugos nuo saulės faktorių (SPF).

Natris

Šio vaistinio preparato vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Veikliosios medžiagos, kurios gali daryti poveikį avapritinibui

Stiprūs ir vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai

Avapritinibą vartojant kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi, padidėja avapritinibo koncentracija plazmoje ir gali sukelti nepageidaujamų reakcijų padidėjimą. Sveikiems asmenims vartojant itraconazolo (200 mg du kartus per parą 1-ąją dieną, po to 200 mg vieną kartą per parą 13 dienų) kartu su vienkartinę 200 mg avapritinibo doze 4 dieną, sveikų asmenų organizme avapritinibo C_{max} padidėjo 1,4 karto, o PPK_{0-inf} – 4,2 karto, palyginti su suvartota vien 200 mg avapritinibo doze.

Avapritinibo būtina vengti vartoti kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais (tokiais kaip priešgrybeliniai vaistiniai preparatai, įskaitant ketokonazolą, itraconazolą, pozakonazolą, vorikonazolą; tam tikri makrolidai, pvz., eritromicinas, klaritromicinas ir telitromicinas; veikliosios medžiagos žmogaus imunodeficito viruso infekcijoms gydyti (ŽIV / AIDS), tokios kaip kobicistatas, indinaviras, lopinaviras, nelfinaviras, ritonaviras ir sakvinaviras, taip pat konivaptanas hiponatremijai gydyti ir bocepreviras hepatitui gydyti įskaitant greipfrutus / greipfrutų sultis). Jei negalima išvengti vartojimo kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi, pradinę avapritinibo dozę reikia sumažinti nuo 300 mg iki 100 mg per burną kartą per parą GIST turintiems pacientams ir nuo 200 mg iki 50 mg per burną kartą per parą AdvSM sergantiems pacientams. ISM sergantiems pacientams reikia vengti kartu vartoti avapritinibą su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais. (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Stiprūs ir vidutinio stiprumo CYP3A induktoriai

Avapritinibą vartojant kartu su stipriu CYP3A induktoriumi, sumažėjo avapritinibo koncentracija plazmoje ir gali sumažėti avapritinibo veiksmingumas. Sveikiems asmenims rifampicino (600 mg vieną kartą per parą 18 dienų) 9 dieną suvartojus kartu su vienkartinę 400 mg avapritinibo doze,

avapritinibo $C_{\max}$ sumažėjo 74 %, $PPK_{0-\text{inf}}$ – 92 %, palyginti su suvartota vien 400 mg avapritinibo doze.

Avapritinibo reikia vengti vartoti kartu su stipriais ir vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais (pvz., deksametazonu, fenitoinu, karbamazepinu, rifampicinu, fenobarbitaliu, fosfenitoinu, primidonu, bozentanu, efavirenzu, etravirinu, modafiniliu, dabrafenibu, nafcilinu arba *Hypericum perforatum*, taip pat žinoma kaip jonažolė).

Avapritinibo poveikis kitoms veikliosioms medžiagoms

In vitro tyrimai parodė, kad avapritinibas yra tiesioginis CYP3A inhibitorius ir nuo laiko priklausomas CYP3A4 inhibitorius. Todėl avapritinibas gali didinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A substratai, koncentraciją plazmoje.

In vitro tyrimai parodė, kad avapritinibas yra CYP3A induktorius. Todėl avapritinibas gali mažinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A substratai, koncentraciją plazmoje.

Avapritinibo būtina atsargiai vartoti kartu su siauro terapinio intervalo CYP3A substratais, nes gali pakisti jų koncentracija plazmoje.

Avapritinibas yra P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K ir BSEP inhibitorius *in vitro*. Todėl avapritinibas gali pakeisti kartu vartojamų šių nešiklių substratų koncentracijas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys privalo būti informuotos, kad avapritinibas gali pakenkti vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą AYVAKYT, būtina patikrinti, ar vaisinga moteris yra ne nėščia.

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 6 savaites po paskutinės AYVAKYT dozės. Vyrų, kurių partnerės yra vaisingos moterys, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 2 savaites po paskutinės AYVAKYT dozės.

Pacientės privalo būti informuotos, kad nedelsiant susisiektų su sveikatos priežiūros specialistu, jeigu jos pastoja arba įtaria, kad vartojimo AYVAKYT metu pastoja.

Nėštumas

Duomenų apie avapritinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

AYVAKYT nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Jei AYVAKYT skiriamas nėščiai moteriai arba jei moteris pastoja AYVAKYT vartojimo metu, pacientė privalo būti informuota apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar avapritinibas / jo metabolitai išskiriami į moters pieną.

Negalima paneigti rizikos naujagimiams ir (arba) kūdikiams.

Gydant AYVAKYT ir 2 savaites po paskutinės dozės žindymas privalo būti nutrauktas.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie AYVAKYT poveikį žmogaus vaisingumui. Tačiau, remiantis ikiklinikinių tyrimų su gyvūnais duomenimis, gydymas avapritinibu gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

AYVAKYT gali sukelti nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip poveikis kognityvinei funkcijai, kurie gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Pacientai turi būti informuoti apie galimas nepageidaujamas reakcijas, kurios kenkia jų gebėjimui susikaupti ir reaguoti. Pacientai, patiriantys šių nepageidaujamų efektų, privalo būti ypač atsargūs vairuojant automobilį arba valdant mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

I saugumo duomenų bazę įtraukti iš viso 585 pacientai, kuriems yra GIST (visos dozės), iš kurių 550 pacientų vartojo avapritinibo, kurio pradinė dozė buvo 300 mg arba 400 mg; 193 pacientai, į tyrimus įtraukti dėl AdvSM (visos dozės), iš kurių 126 pacientai vartojo avapritinibo, kurio pradinė dozė buvo 200 mg, ir 246 ISM sergantys pacientai (dozės – nuo 25 mg iki 100 mg), iš kurių 141 pacientas vartojo rekomenduojamą 25 mg avapritinibo dozę pagrindinėje 2-oje tyrimo PIONEER dalyje (žr. 5.1 skyrių).

Nerezekuotinas arba metastazavęs GIST

Gydant avapritinibu, kurio pradinė dozė buvo 300 mg arba 400 mg, dažniausios bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (45 %), nuovargis (40 %), anemija (39 %), periorbitalinė edema (33 %), veido edema (27 %), hiperbilirubinemija (28 %), viduriavimas (26 %), vėmimas (24 %), periferinė edema (23 %), padidėjęs ašarojimas (22 %), sumažėjęs apetitas (21 %) ir atminties pablogėjimas (20 %).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 23 % avapritinibo vartojusių pacientų. Gydant avapritinibu dažniausiai pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (6 %) ir išsiliejimas į pleuros ertmę (1 %).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas visam laikui, buvo nuovargis, encefalopatija ir intrakranialinis kraujavimas (kiekviena < 1 %). Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sumažinti dozę, buvo anemija, nuovargis, sumažėjęs neutrofilų skaičius, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, sutrikusi atmintis, kognityvinis sutrikimas, periorbitalinė edema, pykinimas ir veido edema.

Išplitusi sisteminė mastocitozė

Gydant avapritinibu, kurio pradinė dozė buvo 200 mg, dažniausios bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo periorbitalinė edema (38 %), trombocitopenija (37 %), periferinė edema (33 %) ir anemija (22 %).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 12 % avapritinibo vartojusių pacientų. Gydant avapritinibu dažniausiai pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo subduralinė hematoma (2 %), anemija (2 %) ir kraujavimas (2 %).

7,1 % AdvSM sergančių pacientų, vartojusių 200 mg dozę, pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas visam laikui. Dviem pacientams (1,6 %) pasireiškė subduralinė hematoma. Kognityviniai sutrikimai, prislėgta nuotaika, viduriavimas, dėmesio sutrikimas, hemoglobino koncentracijos sumažėjimas, plaukų spalvos pokyčiai, lytinio potraukio sumažėjimas, pykinimas, neutropenija, priešlaikinė menopauzė ir trombocitopenija pasireiškė vienam pacientui (po 0,8 %). Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo mažinti dozę, buvo trombocitopenija, neutropenija, periorbitalinė edema, kognityviniai sutrikimai, periferinė edema, sumažėjęs trombocitų

skaičius, sumažėjęs neutrofilų skaičius, anemija, astenija, nuovargis, artralgiya, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje ir sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius.

Indolentinė sisteminė mastocitozė

2-oje tyrimo PIONEER dalyje dažniausia nepageidaujama reakcija gydant rekomenduojama 25 mg avapritinibo doze buvo periferinė edema (12 %). Apskritai dauguma nustatytų edemos nepageidaujamų reakcijų buvo 1 laipsnio (94 % – periferinė edema, 90 % – veido edema); nė viena iš jų nebuvo ≥ 3 laipsnio ir dėl jų gydymas nebuvo nutrauktas.

2-oje tyrimo PIONEER dalyje 141 pacientui, vartojusiam rekomenduojamą 25 mg avapritinibo dozę, sunkių ar mirtinų nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė. Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė < 1 % avapritinibo vartojusių pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau (3 lentelėje) pagal MedDRA sistemų organų klases ir dažnumą išvardytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta per klinikinius tyrimus ≥ 1 % pacientų, turinčių GIST, išskyrus nepageidaujamas reakcijas, paminėtas 4.4 skyriuje, kurios įtrauktos nepaisant jų dažnumo. Toliau išvardytos AdvSM sergantiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, klinikinių tyrimų metu nustatytos ≥ 3 % pacientų (4 lentelė). ISM sergantiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias 2-oje tyrimo PIONEER dalyje pranešė ≥ 5 % pacientų, išvardytos 5 lentelėje.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos svarbos mažėjimo tvarka.

Nerezekuotinas arba metastazavęs GIST

3 lentelė. Klinikinių tyrimų metu pastebėtos avapritinibu gydytų pacientų, turinčių nerezekuotinų arba metastazavusių GIST, nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė / dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos	Visi laipsniai %	Laipsniai ≥ 3 %
Infekcijos ir infestacijos			
Dažnas	Konjunktyvitas	2,0	-
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			
Nedažnas	Naviko kraujavimas	0,2	0,2
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Labai dažnas	Anemija	39,6	20,4
	Baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas	14,0	3,1
	Neutrofilų skaičiaus sumažėjimas	15,8	8,9
Dažnas	Trombocitopenija ⁴	8,4	0,9
	Limfocitų skaičiaus sumažėjimas	4,7	2,2
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Labai dažnas	Apetito sumažėjimas	21,1	0,5
Dažnas	Hipofosfatemija	8,9	2,5
	Hipokalemija	6,0	0,9
	Hipomagnezemija	3,8	0,4
	Hiponatremija	1,3	0,7
	Dehidratacija	1,8	0,5
	Hipoalbuminemija ⁶	2,4	-
	Hipokalcemija	2,2	0,4
Psichikos sutrikimai			
Dažnas	Sumišimo būseną	4,7	0,5
	Depresija	4,2	0,4

Organų sistemos klasė / dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos	Visi laipsniai %	Laipsniai ≥ 3 %
	Nerimas	1,8	-
	Nemiga	3,8	-
Nervų sistemos sutrikimai			
Labai dažnas	Atminties suprastėjimas	22,7	0,9
	Kognityvinis sutrikimas	11,8	0,9
	Galvos svaigimas	10,5	0,2
	Poveikis skoniui	12,7	-
Dažnas	Intrakranialinis kraujavimas ¹	1,6	1,1
	Psichikos sutrikimas ²	5,6	0,7
	Periferinė neuropatija	8,5	0,4
	Somnolencija	1,8	-
	Afazija	1,8	-
	Hipokinezija	1,3	0,2
	Galvos skausmas	8,0	0,2
	Pusiausvyros sutrikimas	1,6	-
	Kalbos sutrikimas	4,5	-
	Drebulys	2,2	0,2
Nedažnas	Encefalopatija	0,9	0,5
Akių sutrikimai			
Labai dažnos	Ašarojimo padidėjimas	22,2	-
Dažnas	Kraujavimas iš akių ³	1,1	-
	Neryškus regėjimas	2,9	-
	Junginės kraujavimas	2,4	-
	Fotofobija	1,6	-
Ausų ir labirintų sutrikimai			
Dažnas	Galvos svaigimas	2,4	-
Širdies sutrikimai			
Nedažnas	Išsiliejimas į širdiplėvės ertmę	0,9	0,2
Kraujagyslių sutrikimai			
Dažnas	Hipertenzija	3,3	1,1
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Dažnas	Išsiliejimas į pleuros ertmę	6,0	0,9
	Dispėja	6,0	0,7
	Nosies užgulimas	1,5	-
	Kosulys	2,2	-
Virškinimo trakto sutrikimai			
Labai dažnas	Pilvo skausmas	10,9	1,1
	Vėmimas	24,2	0,7
	Viduriavimas	26,4	2,7
	Pykinimas	45,1	1,5
	Sausmė	10,9	0,2
	Skrandžio ir stemplės reflukso liga	12,9	0,5
Dažnas	Kraujavimas iš virškinimo trakto ⁴	2,2	1,6
	Ascitas	7,5	1,3
	Vidurių užkietėjimas	5,8	-
	Disfagija	2,4	0,4
	Stomatitas	2,4	-
	Dujų kaupimasis žarnyne	1,6	-
	Seilių hipersekrecija	1,5	-
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai			
Labai dažnas	Hiperbilirubinemija	27,5	5,8
Nedažnas	Kepenų kraujavimas	0,2	0,2

Organų sistemos klasė / dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos	Visi laipsniai %	Laipsniai ≥ 3 %
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Labai dažnas	Plaukų spalvos pokyčiai	15,3	0,2
	Bėrimas	12,7	1,6
Dažnas	Plaštakų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas	1,3	-
	Jautrumo šviesai reakcija	1,1	-
	Odos hipopigmentacija	1,1	-
	Niežulys	2,9	-
	Nuplikimas	9,6	-
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Dažnas	Mialgija	2,0	-
	Artralgija	1,8	-
	Nugaros skausmas	1,1	-
	Raumenų spazmai	1,6	-
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Dažnas	Ūmus inkstų funkcijos sutrikimas	2,0	0,9
	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	4,4	-
	Hematurija	1,1	-
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Labai dažnas	Edema ⁵	70,2	4,7
	Nuovargis	39,6	5,3
Dažnas	Astenija	7,8	1,6
	Karščiavimas	1,8	0,2
	Negalavimas	2,5	0,2
	Šalčio pojūtis	2,9	-
Tyrimai			
Labai dažnas	Padidėjęs transaminazių aktyvumas	12,4	0,9
Dažnas	QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje	2,0	0,2
	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje	3,3	0,4
	Kūno svorio sumažėjimas	7,5	0,2
	Kūno svorio padidėjimas	4,7	-
	Padidėjęs kraujo laktatdehidrogenazės aktyvumas	1,3	-

¹ Intrakranialinis kraujavimas (įskaitant galvos smegenų kraujavimą, intrakranialinį kraujavimą, subduralinę hematomą, galvos smegenų hematomą).

² Protinis sutrikimas (įskaitant dėmesio sutrikimą, psichikos sutrikimą, psichinės būklės pokyčius, demenciją).

³ Kraujavimas iš akių (įskaitant akių kraujavimą, tinklainės kraujavimą, stiklakūnio kraujavimą).

⁴ Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant skrandžio hemoragiją, kraujavimą iš virškinimo trakto, kraujavimą iš viršutinės virškinimo trakto dalies, tiesiosios žarnos kraujavimą, melena).

⁵ Edema (įskaitant periorbitalinę edemą, periferinę edemą, veido edemą, vokų edemą, skysčio kaupimąsi, generalizuotą edemą, orbitinę edemą, akių edemą, edemą, periferinį patinimą, akių patinimą, junginės patinimą, gerklų edemą, lokalią edemą, lūpų patinimą).

-: nepastebėta jokių ne mažesnio kaip 3 laipsnio nepageidaujamų reakcijų

Išplitusi sisteminė mastocitozė

4 lentelė. Klinikinių tyrimų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios avapritinibu, kurio pradinė dozė buvo 200 mg, gydytiems pacientams, sergantiems išplitusia sistetine mastocitoze

Organų sistemos klasė / dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos	Visi laipsniai %	Laipsniai ≥ 3 %
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Labai dažnas	Trombocitopenija*	46,8	23,0

Organų sistemos klasė / dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos	Visi laipsniai %	Laipsniai ≥ 3 %
	Anemija*	23,0	11,9
	Neutropenija*	21,4	19,0
Dažnas	Leukopenija*	8,7	2,4
Psichikos sutrikimai			
Dažnas	Sumišimo būseną	1,6	-
Nervų sistemos sutrikimai			
Labai dažnas	Poveikis skoniui*	15,9	0,8
	Kognityvinis sutrikimas	11,9	1,6
Dažnas	Galvos skausmas	7,9	-
	Atminties supratėjimas*	5,6	-
	Svaigulys	5,6	-
	Periferinė neuropatija ¹	4,8	-
	Intrakranialinis kraujavimas ²	2,4	0,8
Akių sutrikimai			
Dažnas	Ašarojimo padidėjimas	6,3	-
Širdies sutrikimai			
Nedažnas	Išsiliejimas į širdiplėvės ertmę	0,8	-
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Dažnas	Kraujavimas iš nosies	5,6	-
	Išsiliejimas į pleuros ertmę	2,4	-
Virškinimo trakto sutrikimai			
Labai dažnas	Viduriavimas	14,3	1,6
	Pykinimas	12,7	-
Dažnas	Vėmimas*	8,7	0,8
	Skrandžio ir stemplės reflukso liga*	4,8	-
	Ascitas*	4,0	0,8
	Sausmė*	4,0	-
	Vidurių užkietėjimas	3,2	-
	Pilvo skausmas*	3,2	-
	Kraujavimas iš virškinimo trakto ³	2,4	1,6
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Dažnas	Hiperbilirubinemija*	7,9	0,8
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Labai dažnas	Plaukų spalvos pokyčiai	15,1	-
Dažnas	Išbėrimas*	7,9	0,8
	Nuplikimas	7,1	-
Nedažnas	Jautrumo šviesai reakcija	0,8	-
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Nedažnas	Ūminis inkstų pažeidimas*	0,8	-
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Dažnas	Artralgija	4,8	0,8
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Labai dažnas	Edema ⁴	69,8	4,8
	Nuovargis*	18,3	2,4
Dažnas	Skausmas	3,2	-
Tyrimai			
Dažnas	Kūno svorio padidėjimas	6,3	-
	Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	4,8	1,6
	Padidėjęs transaminazių aktyvumas*	4,8	-
	QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje	1,6	0,8
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			
Dažnas	Sumušimas	3,2	-

¹ Periferinė neuropatija (įskaitant parestziją, periferinę neuropatiją, hipoesteziją).

² Intrakranialinis kraujavimas (įskaitant intrakranialinį kraujavimą, subduralinę hematomą).

³ Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant kraujavimą iš skrandžio, kraujavimą iš virškinimo trakto, melena).

⁴ Edema (įskaitant periorbitalinę edemą, periferinę edemą, veido edemą, vokų edemą, skysčio kaupimąsi, generalizuotą edemą, edemą, periferinį patinimą, veido patinimą, akių patinimą, junginės patinimą, gerklų edemą, lokalią edemą).

* Apima bendrus terminus, reiškiančius panašias medicininės sąvokas.

-: nepastebėta jokių nepageidaujamų reakcijų

Indolentinė sisteminė mastocitozė

5 lentelė. Klinikinių tyrimų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios indolentine sistetine mastocitoze sergantiems pacientams

Organų sistemos klasė / dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos	Avapritinibas (25 mg kartą per parą) + geriausias palaikomasis gydymas Visi laipsniai %	Laipsniai ≥ 3 %
Psichikos sutrikimai			
Dažnas	Nemiga	5,7	-
Kraujagyslių sutrikimai			
Dažnas	Veido ir kaklo paraudimas	9,2	1,4
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Dažnas	Jautrumo šviesai reakcija	2,8	-
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Labai dažnas	Periferinė edema ¹	12,1	-
Dažnas	Veido edema	7,1	-
Tyrimai			
Dažnas	Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	6,4	0,7

¹Periferinė edema (įskaitant periferinę edemą ir periferinį patinimą)

-: apie nepageidaujamą reakciją nepranešta

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Intrakranialinis kraujavimas

Nerezekuotinas arba metastazavęs GIST

Intrakranialinis kraujavimas įvyko 10 (1,7 %) iš 585 pacientų, kuriems yra GIST (visos dozės) ir 9 (1,6 %) iš 550 GIST sergančių pacientų, kurie iš pradžių vartojo 300 mg arba 400 mg avapritinibo dozę vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Intrakranialinio (visų laipsnių) kraujavimo reiškiniai pasireiškė laikotarpiu nuo 8 savaičių iki 84 savaičių po avapritinibo vartojimo pradžios, vidutinis laikas – 22 savaitės. 2 arba didesnio laipsnio intrakranialinio kraujavimo pagerėjimo ir išnykimo laiko mediana buvo 25 savaitės.

Išplitusi sisteminė mastocitozė

Intrakranialinis kraujavimas pasireiškė iš viso (neatsižvelgiant į priežastį) 4 iš 126 (3,2 %) pacientų, sergančių AdvSM, kuriems buvo skiriama avapritinibo pradinė 200 mg kartą per parą dozė, neatsižvelgiant į trombocitų skaičių prieš pradedant gydymą. 3 iš 4 pacientų reiškinys buvo įvertintas kaip susijęs su avapritinibu (2,4 %). Intrakranialinio kraujavimo rizika didesnė pacientams, kurių trombocitų skaičius yra $< 50 \times 10^9/l$. Intrakranialinis kraujavimas pasireiškė iš viso (neatsižvelgiant į priežastį) 3 iš 121 (2,5 %) pacientų, sergančių AdvSM, kuriam buvo skiriama pradinė 200 mg kartą per parą dozė, o trombocitų skaičius prieš pradedant gydymą buvo $\geq 50 \times 10^9/l$ (žr. 4.4 skyrių). 2 iš 3 pacientų reiškinys buvo įvertintas kaip susijęs su avapritinibu (1,7 %). Iš 126 pacientų, gydytų rekomenduojama pradine 200 mg doze kartą per parą, 5 pacientų trombocitų skaičius prieš pradedant gydymą buvo $< 50 \times 10^9/l$; iš jų vienas pacientas patyrė intrakranialinį kraujavimą.

Intrakranialinio (visų laipsnių) kraujavimo reiškiniai pasireiškė laikotarpiu nuo 12,0 savaičių iki 15,0 savaičių po avapritinibo vartojimo pradžios, vidutinis laikas – 12,1 savaitės.

Avapritinibo klinikiniuose tyrimuose intrakranialinio kraujavimo dažnis buvo didesnis pacientams, kurie gavo ≥ 300 mg pradinę dozę kartą per parą, palyginti su pacientais, gavusiais rekomenduojamą 200 mg kartą per parą pradinę dozę. Iš 50 pacientų, kuriems buvo skiriama ≥ 300 mg kartą per parą pradinę dozę, 8 (16,0 %) patyrė intrakranialinio kraujavimo reiškinį (neatsižvelgiant į priežastį), esant bet kokiam trombocitų skaičiui prieš pradedant gydymą. 6 iš 8 pacientų reiškinys buvo įvertintas kaip susijęs su avapritinibu (12,0 %). Iš šių 50 pacientų prieš pradedant gydymą trombocitų skaičius septyniems buvo $< 50 \times 10^9/l$, iš keturiems pacientams pasireiškė intrakranialinis kraujavimas, kuris 3 iš 4 atvejų buvo įvertintas kaip susijęs su avapritinibu. Keturiems iš 43 pacientų, kurių trombocitų skaičius prieš pradedant gydymą buvo $\geq 50 \times 10^9/l$ pasireiškė intrakranialinis kraujavimas, kuris 3 iš 4 atvejų buvo įvertintas kaip susijęs su avapritinibu.

Mirtini intrakranialinio kraujavimo atvejai pasireiškė mažiau nei 1 % pacientų, sergančių AdvSM (visos dozės).

Didžiausia dozė pacientams, sergantiems AdvSM, privalo neviršyti 200 mg kartą per parą.

Indolentinė sisteminė mastocitozė

141 pacientui, sergančiam ISM ir vartojusiam 25 mg avapritinibo dozę 24 savaičių trukmės 2-osios tyrimo PIONEER dalies metu, intrakranialinis kraujavimas nepasireiškė.

Poveikis kognityvinei funkcijai

Pacientams, vartojantiems avapritinibą, gali pasireikšti plataus spektro poveikis kognityvinei funkcijai, kuris paprastai yra grįžtamas (taikant intervenciją). Poveikis kognityvinei funkcijai buvo valdomas nutraukus dozės skyrimą ir (arba) ją sumažinus, o 2,7 % atvejų GIST ir AdvSM sergančių pacientų gydymas avapritinibu buvo nutrauktas visam laikui.

Nerezekuotinas arba metastazavęs GIST

Poveikis kognityvinei funkcijai pasireiškė 194 (33 %) iš 585 pacientų, sergančių GIST (visos dozės) ir 182 (33 %) iš 550 pacientų su GIST, kurie iš pradžių vartojo 300 mg arba 400 mg avapritinibo dozę vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kurie patyrė bet kokio laipsnio reiškinį, laiko iki jo pradžios mediana buvo 8 savaitės.

Dažniausiai patirtas poveikis kognityvinei funkcijai buvo 1 laipsnio, o 2-ojo ir aukštesnių laipsnių pasireiškė 11 % iš 550 pacientų. Pacientų, patyrusių 2 arba aukštesnio laipsnio poveikį kognityvinei funkcijai (kenkiantį kasdienio gyvenimo veiklai), laiko mediana iki pagerėjimo buvo 15 savaičių.

Atminties sutrikimas pasireiškė 20 % pacientų, < 1 % šių reiškinų buvo 3 laipsnio. Kognityvinis sutrikimas pasireiškė 12 % pacientų; < 1 % šių įvykių buvo 3 laipsnio. Sumišimo būseną pasireiškė 5 % pacientų; < 1 % šių įvykių buvo 3 laipsnio. Encefalopatija pasireiškė < 1 % pacientų; < 1 % šių įvykių buvo 3 laipsnio. Sunkias nepageidaujamas poveikio kognityvinei funkcijai reakcijas patyrė 9 iš 585 (1,5 %) pacientų, sergančių GIST (visos dozės), iš kurių 7 iš 550 (1,3 %) pacientų buvo stebimi GIST grupėje, vartojusioje pradinę 300 mg arba 400 mg vieną kartą per parą.

Apskritai dėl poveikio kognityvinei funkcijai visam laikui nutraukti avapritinibo vartojimą teko 1,3 % pacientų.

Kognityvinis poveikis pasireiškė 37 % ≥ 65 metų amžiaus pacientų, vartojusių pradinę 300 mg arba 400 mg dozę vieną kartą per parą.

Išplitusi sisteminė mastocitozė

Poveikis kognityvinei funkcijai pasireiškė 51 (26 %) iš 193 AdvSM sergančių pacientų (visos dozės), ir 23 (18 %) iš 126 AdvSM sergančių pacientų, kuriems buvo skiriama 200 mg pradinę avapritinibo dozę (žr. 4.4 skyrių). AdvSM sergantiems pacientams, kuriems buvo skiriama 200 mg pradinę dozę ir

kurie patyrė bet kokio laipsnio reiškinį, laiko iki jo pradžios mediana buvo 12 savaičių (intervalas: nuo 0,1 savaitės iki 108,1 savaitės).

Dažniausiai patirtas poveikis kognityvinei funkcijai buvo 1 laipsnio, o 2-ojo ir aukštesnių laipsnių pasireiškė 7 % iš 126 pacientų, kuriems buvo skiriama 200 mg pradinė dozė. Pacientų, patyrusių 2 arba aukštesnio laipsnio poveikį kognityvinei funkcijai (kenkiantį kasdienio gyvenimo veiklai), laiko iki pagerėjimo mediana buvo 6 savaitės.

AdvSM sergantiems pacientams, kuriems buvo skiriama 200 mg pradinė dozė, kognityvinis sutrikimas pasireiškė 12 % pacientų, atminties sutrikimas – 6 % pacientų, o sumišimo būseną – 2 % pacientų. Nė vienas iš šių reiškinų nebuvo 4 laipsnio.

Sunkias nepageidaujamas poveikio kognityvinei funkcijai reakcijas patyrė 1 iš 193 (< 1 %) AdvSM sergančių pacientų (visos dozės). AdvSM grupėje, vartojusioje pradinę 200 mg kartą per parą dozę, tokių reakcijų nebuvo nustatyta.

Apskritai 1,6 % AdvSM sergančių pacientų (visos dozės) dėl nepageidaujamos kognityvinės reakcijos teko visam laikui nutraukti avapritinibo vartojimą, 8 % – pertraukti dozės skyrimą ir 9 % – sumažinti dozę.

Kognityvinis poveikis pasireiškė 20 % $\geq$ 65 metų amžiaus pacientų, vartojusių pradinę 200 mg kartą per parą dozę.

Indolentinė sisteminė mastocitozė

2-oje tyrimo PIONEER dalyje poveikis kognityvinei funkcijai pasireiškė 2,8 % ISM sergančių pacientų, vartojusių 25 mg avapritinibo dozę (žr. 4.4 skyrių); visas poveikis kognityvinei funkcijai buvo 1 arba 2 laipsnio. Apskritai nė vienam pacientui, vartojusiam avapritinibą 2-oje tyrimo PIONEER dalyje, nereikėjo visam laikui nutraukti gydymo dėl poveikio kognityvinei funkcijai.

Anafilaksinės nepageidaujamos reakcijos

Indolentinė sisteminė mastocitozė

Anafilaksija yra dažna klinikinė ISM apraiška. 2-oje tyrimo PIONEER dalyje pacientams, vartojusiems 25 mg avapritinibo dozę, anafilaksijos epizodų laikui bėgant buvo mažiau (5 % per ~8 savaičių atrankos laikotarpį ir 1 % per 2-ą tyrimo dalį).

Senyvi pacientai

Nerezekuotinas arba metastazavęs GIST

Tyrimuose NAVIGATOR ir VOYAGER (N = 550) (žr. 5.1 skyrių) 39 % pacientų buvo 65 metų ir vyresni, 9 % – 75 metų ir vyresni. Palyginti su jaunesniais (< 65) pacientais, daugiau $\geq$ 65 metų amžiaus pacientų pranešė apie nepageidaujamas reakcijas, dėl kurių dozė buvo sumažinta (55 %, palyginti su 45 %) ir nutraukta (18 %, palyginti su 4 %). Užfiksuotų nepageidaujamų reakcijų tipai, nepriklausomai nuo amžiaus, buvo panašūs. Vyresnio amžiaus pacientams pasireiškė daugiau 3-iojo arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamų reakcijų, palyginti su jaunesniais pacientais (63 %, palyginti su 50 %).

Išplitusi sisteminė mastocitozė

Tyrimuose EXPLORER ir PATHFINDER (N = 126) (žr. 5.1 skyrių) 63 % pacientų, vartojusių 200 mg, buvo 65 metų ar vyresni, 21 % – 75 metų ir vyresni. Palyginti su jaunesniais (< 65) pacientais, daugiau $\geq$ 65 metų pacientų pranešė apie nepageidaujamas reakcijas, dėl kurių dozė buvo sumažinta (62 %, palyginti su 73 %). Panaši dalis pacientų pranešė apie nepageidaujamas reakcijas, dėl kurių buvo nutrauktas dozės skyrimas (9 %, palyginti su 6 %). Užfiksuotų nepageidaujamų reakcijų tipai, nepriklausomai nuo amžiaus, buvo panašūs. Vyresniems pacientams pasireiškė daugiau 3-iojo arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamų reakcijų (63,3 %), palyginti su jaunesniais pacientais (53,2 %).

Indolentinė sisteminė mastocitozė

2-oje tyrimo PIONEER dalyje (N = 141) (žr. 5.1 skyrių) 9 (6 %) pacientai buvo 65 metų ar vyresni, o 1 (< 1 %) pacientas buvo 75 metų ar vyresnis. Vyresnių nei 84 metų pacientų nebuvo įtraukta. Apskritai nenustatyta jokių reikšmingų saugumo skirtumų tarp ≥ 65 metų ir < 65 metų pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Klinikinių avapritinibo tyrimų metu informacijos iš pranešimų apie perdozavimo atvejus gauta nedaug. Didžiausia kliniškai ištirta avapritinibo dozė yra 600 mg per burną vieną kartą per parą. Vartojant šią dozę, nepageidaujamos reakcijos atitiko 300 mg arba 400 mg dozės kartą per parą saugumo profilį (žr. 4.8 skyrių).

Gydymas

Priešnuodis nuo avapritinibo perdozavimo yra nežinomas. Įtarus perdozavimą, avapritinibo vartojimą reikia nutraukti ir pradėti palaikomąjį gydymą. Remiantis dideliu avapritinibo pasiskirstymo tūriu ir ekstensyviu jungimusi su baltymais, nepanašu, kad dializė tiktų avapritinibui šalinti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitorius, ATC kodas – L01EX18.

Veikimo mechanizmas

Avapritinibas yra 1 tipo kinazės inhibitorius, kuriam įrodytas biocheminis *in vitro* poveikis PDGFRA D842V ir KIT D816V mutantams, susijusiems su atsparumu imatinibui, sunitinibui ir regorafenibui, esant pusei maksimalios slopinamosios koncentracijos (SK_{50}) – atitinkamai 0,24 nM ir 0,27 nM, ir didesnę aktyvumą prieš kliniškai reikšmingus KIT 11 eksono, KIT 11/17 eksono ir KIT 17 eksono mutantus nei prieš KIT laukinio tipo fermentą.

Ląstelių tyrimuose avapritinibas slopino KIT D816V ir PDGFRA D842V autofosforilinimą, kai SK_{50} buvo atitinkamai 4 nM ir 30 nM. Ląstelių tyrimuose avapritinibas slopino KIT mutantinių ląstelių linijų, įskaitant pelių mastocitomos ląstelių liniją ir žmogaus mastocitų leukemijos ląstelių liniją, proliferaciją. Avapritinibas taip pat pasižymėjo augimą slopinančiu poveikiu pelių mastocitomos su KIT eksono 17 mutacija ksenotransplantacijos modelyje.

Farmakodinaminis poveikis

Galimybė pailginti QT intervalą

Avapritinibas geba ilginti QT intervalą buvo įvertintas 27 pacientams, kuriems avapritinibo buvo skiriama po 300/400 mg (1,33 karto daugiau nei GIST sergantiems pacientams rekomenduojama 300 mg dozė, 12-16 kartų daugiau nei ISM sergantiems pacientams rekomenduojama 25 mg dozė) vieną kartą per parą atvirojo gydymo vienos grupės pacientų, sergančių GIST, tyrime. Apskaičiuotas vidutinis QTcF pokytis, palyginti su pradiniu įvertinimu, buvo 6,55 ms (90 % pasikliautinis intervalas (CI) – 1,80–11,29), esant pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis C_{max} geometriniam vidurkiui 899 ng/ml (12,8 karto daugiau už avapritinibo C_{max} geometrinį vidurkį pusiausvyrinės

apykaitos sąlygomis, vartojant 25 mg dozę kartą per parą ISM sergantiems pacientams). Poveikio širdies ritmui arba širdies laidumui (PR, QRS ir RR intervalams) nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Nerezekuotinių arba metastazavusių GIST klinikiniai tyrimai

Avapritinibo veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas atliekant daugiacentrį vienos grupės atvirojo gydymo klinikinį tyrimą (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, sergantys GIST, kurių funkcinė grupė, nustatyta pagal Rytų klinikinės onkologijos grupės (angl. Eastern Clinical Oncology Group, ECOG) kriterijus buvo nuo 0 iki 2 (58 % ir 3 % pacientų ECOG būklė atitinkamai buvo 1 ir 2). Iš viso 217 pacientų iš pradžių vartojo 300 mg arba 400 mg dozę kartą per dieną.

Veiksmingumas buvo vertinamas remiantis bendruoju atsako dažniu (BAD), remiantis solidinių navikų atsako įvertinimo kriterijais (angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST), v1.1, modifikuotais pacientams, kuriems yra nerezekuotinių arba metastazavusių GIST (mRECIST v1.1), ir atsako trukme (AT), įvertinta koduotu nepriklausomu centriniu patikrinimu (KNCP).

Be to, iš viso 239 pacientai buvo gydomi atitinkama avapritinibo pradine doze tęstiniame, atvirame, atsitiktinių imčių, 3 fazės tyrime (BLU-285-1303; VOYAGER), kurio pagrindinė vertinamoji baigtis yra IBLP. Devyniasdešimt šeši papildomi pacientai gavo avapritinibą šiame tyrime po ligos progresavimo kontrolinio gydymo regorafenibu metu (kryžminis gydymas). Nuo paskutinės duomenų galutinio termino datos, 2020 m. kovo 9 d., vidutinė gydymo trukmė buvo 8,9 mėnesiai į šį tyrimą įtrauktiems pacientams, sergantiems GIST ir su PDGFRA D842V mutacijomis; tai suteikia šiek tiek preliminarinių palyginamųjų saugumo duomenų.

PDGFRA D842V mutacija

Iš viso buvo įtraukti 38 pacientai, kuriems yra nerezekuotinių arba metastazavusių GIST, turinčių PDGFRA D842V mutaciją, ir gydyti pradine 300 mg arba 400 mg avapritinibo doze vieną kartą per parą. NAVIGATOR tyrimo metu 71 % pacientų, kuriems yra nerezekuotinių arba metastazavusių GIST, turinčių PDGFRA D842V mutaciją, gydymo metu dozė buvo sumažinta iki 200 mg arba 100 mg vieną kartą per parą. Vidutinis laikas iki dozės sumažinimo buvo 12 savaičių. GIST pacientams turėjo būti nerezekuotina arba metastazavusi liga ir turėjo būti dokumentais patvirtinta PDGFRA D842V mutacija, nustatyta vietoje prieinamu diagnostiniu tyrimu. Po 12 mėnesių 27 pacientai vis dar vartojo avapritinibą: 22 % pacientų vartojo 300 mg vieną kartą per parą, 37 % – 200 mg kartą per parą ir 41 % – 100 mg kartą per parą.

Pradinio įvertinimo demografiniai rodikliai ir ligos požymiai: amžiaus mediana – 64 metai (intervalas: nuo 29 iki 90 metų), 66 % vyrų, 66 % baltųjų, 0–2 ECOG PS (atitinkamai 61 % ir 5 % pacientų ECOG būklė buvo 1 ir 2), 97 % sirgo metastazine liga, 58 % didžiausias tikslinis pažeidimas buvo > 5 cm, 90 % pacientų buvo prieš tai atlikta chirurginė rezekcija ir ankstesnių tirozinkinazės inhibitorių linijų skaičius mediana buvo 1 (intervalas: nuo 0 iki 5).

Pacientų, sergančių GIST, turinčių PDGFRA D842V mutaciją, tyrimo BLU-285-1101 (NAVIGATOR) veiksmingumo rezultatai apibendrinti 6 lentelėje. Duomenys gauti per medianinę 26 mėnesių stebėjimo trukmę iš visų gyvų pacientų su PDGFRA D842V mutacijomis, o BI mediana nebuvo pasiekta 74 % gyvų pacientų. Vidutinio išgyvenamumo be progresavimo mediana buvo 24 mėnesiai. Radiografinis naviko sumažėjimas stebėtas 98 % pacientų.

6 lentelė. Pacientų, kuriems yra GIST su PDGFRA D842V mutacija veiksmingumo rezultatai (tyrimas NAVIGATOR)

Veiksmingumo parametras	N = 38
BAD pagal mRECIST 1.1 ¹ , (%) (95 % PI)	95 (82,3; 99,4)
VA	13
DA	82

AT (mėnesiais), mediana (PI)	22,1 (14,1; NA)
-------------------------------------	-----------------

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; VA – visiškasis atsakas; AT – atsako trukmė; mRECIST 1.1 – atsako vertinimo kriterijai esant solidiniams navikams, v1.1, modifikuoti pacientams, sergantiems nerezekuotinu arba metastazavusiu GIST; N – pacientų skaičius; NA – neįmanoma apskaičiuoti; BAD – bendrasis atsako dažnis; DA – dalinis atsakas

¹ Skaičiuojant BAD įtraukiami VA arba DA pasiekę pacientai (VA + DA)

Pacientų, kuriems yra PDGFRA D842V mutantinis GIST, gydytų pradinėmis 300 mg arba 400 mg dozėmis vieną kartą per parą, BAD, remiantis centriniu radiologiniu patikrinimu pagal mRECIST v1.1 kriterijus, buvo 95 %.

Preliminarūs rezultatai, gauti iš tęstinio 3 fazės tyrimo BLU-285-1303 (VOYAGER) 13 pacientų su PDGFRA D842V mutacijomis pogrupyje, 7 pacientų avapritinibo grupėje ir 6 pacientų regorafenibo grupėje, parodė, kad išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) medianos neįmanoma apskaičiuoti pacientams su PDGFRA D842V mutacijomis, vartojusiems avapritinibo (95 % PI: 9,7 NA), palyginti su regorafenibo vartojusių pacientų 4,5 mėnesio mediana (95 % PI: 1,7 NA).

Išplitusios sisteminės mastocitozės klinikiniai tyrimai

Avapritinibo veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas atliekant daugiacentrį vienos grupės atvirojo gydymo 2 fazės klinikinį tyrimą BLU-285-2202 (PATHFINDER). Tinkami pacientai privalėjo turėti nuo 0 iki 3 ECOG PS. Pacientai, turintys didelės ir labai didelės rizikos SHN, pvz., sergantys ūmine mieloidine leukemija arba didelės rizikos mielodisplaziniu sindromu, ir Filadelfijos chromosomai teigiamų piktybinių navikų, nebuvo įtraukti. Buvo leidžiami paliatyvūs ir palaikomojo gydymo vaistiniai preparatai. Į populiaciją, kurios atsaką galima įvertinti pagal centrinio komiteto nustatytus modifikuotus IWG-MRT-ECNM kriterijus, buvo įtraukti pacientai, kuriems diagnozuota AdvSM, kuriems buvo skirta bent 1 avapritinibo dozė, buvo atlikti bent 2 kaulų čiulpų tyrimai po pradinio įvertinimo ir kurie buvo tyrime ne mažiau kaip 24 savaites arba kuriems įvyko tyrimo pabaigos vizitas. Pagrindinis veiksmingumo vertinimo matas buvo BAD pagal centrinio komiteto nustatytus modifikuotus IWG-MRT-ECNM kriterijus.

Iš 107 pacientų, įtrauktų į tyrimą, 67 pacientams anksčiau buvo bent kartą taikytas sisteminis gydymas ir jiems buvo skiriama pradinė 200 mg per burną kartą per parą dozė.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo vertinama pagal iš viso 47 AdvSM sergančius pacientus, kuriuos buvo galima įvertinti pagal modifikuotus IWG-MRT-ECNM atsako kriterijus, įtrauktus į tyrimą, kuriems anksčiau bent kartą taikytas sisteminis gydymas ir skiriama pradinė 200 mg kartą per parą avapritinibo dozė. 78,7 % pacientų anksčiau vartojo midostauriną, 17,0 % – kladribiną, 14,9 % – interferoną alfa, 10,6 % – hidroksikarbamidą ir 6,4 % – azacitidiną. Trisdešims septyni (79 %) iš 47 AdvSM sergančių pacientų, kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas sisteminis gydymas ir skiriama pradinė 200 mg avapritinibo dozė, gydymo metu dozės buvo sumažintos vieną ar daugiau kartų, o laiko iki dozės sumažinimo mediana buvo 6 savaitės. Tyrimo populiacijos charakteristikos: amžiaus mediana – 69 metai (intervalas: nuo 31 iki 86 metų), 70 % vyrų, 92 % baltųjų, 0–3 ECOG PS (atitinkamai 66 % ir 34 % pacientų ECOG PS buvo 0–1 ir 2–3), 89 % turėjo aptinkamą KIT D816V mutaciją. Prieš pradedant gydymą avapritinibu, kaulų čiulpų mastocitų infiltrato mediana buvo 70 %, triptazės koncentracijos serume mediana 325 ng/ml, o KIT D816V mutantinio alelio frakcijos (MAF) mediana buvo 26,2 %.

AdvSM sergančių pacientų, įtrauktų į tyrimą, kuriems anksčiau bent kartą taikytas sisteminis gydymas ir skiriama pradinė 200 mg kartą per parą avapritinibo dozė, kurių tolesnio stebėjimo trukmės mediana 12 mėnesių, veiksmingumo rezultatai apibendrinti 7 lentelėje.

7 lentelė. Išplitusia sistetine mastocitoze sergančių pacientų, kuriems anksčiau taikytas bent vienas sisteminis gydymas, veiksmingumo rezultatai tyrime PATHFINDER

Veiksmingumo parametras	Bendras	ASM	SM-SHN	MCL
BAD¹ pagal modifikuotus IWG-MRT-ECNM kriterijus, n (%) (95 % pasikliautinis intervalas)	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)
Atsakas pagal modifikuotą IWG-MRT-ECNM kategoriją, n (%)				
VR	1 (2)	0	1 (3)	0
VRh	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
DR	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
KP	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
AT² (mėn.), mediana (95 % pasikliautinis intervalas)	N = 28 NP (NA, NA)	N = 5 NP (NA, NA)	N = 19 NP (NA, NA)	N = 4 NP (NA, NA)
AT rodiklis po 12 mėn., %	100,0	100,0	100,0	100,0
AT rodiklis po 24 mėn., %	85,6	NA	83,3	NA
Laikas iki atsako (mėn.), mediana (min., maks.)	N = 28 1,9 (0,5; 12,2)	N = 5 2,3 (1,8; 5,5)	N = 19 1,9 (0,5; 5,5)	N = 4 3,6 (1,7; 12,2)
Laikas iki VR/VRh (mėn.), mediana (min., maks.)	N = 5 3,7 (1,8; 14,8)	N = 2 2,8 (1,8; 3,7)	N = 3 5,6 (1,8; 14,8)	N = 0 NA

Santrumpos: KP – klinikinis pagerėjimas; VR – visiška remisija; VRh – visiška remisija dalinai atsistačius periferinio bendro kraujo tyrimo rodikliams; AT – atsako trukmė; NA – neįmanoma apskaičiuoti; NP – nepasiekta; BAD – bendrasis atsako dažnis; DR – dalinė remisija.

¹ BAD pagal modifikuotus IWG-MRT-ECNM kriterijus apibrėžiamas kaip pacientai, pasiekę VR, VRh, DR arba KP (VR + VRh + DR + KP).

² Įvertinta pagal Kaplan-Meier analizę.

83,1 % pacientų, po bent vieno ankstesnio sisteminio gydymo vartojusių pradinę 200 mg kartą per parą avapritinibo dozę, kaulų čiulpų mastocitų skaičius sumažėjo ≥ 50 %, o 58,5 % pacientų visiškai dingo kaulų čiulpų mastocitų sanaujos; 88,1 % pacientų triptazės koncentracija serume sumažėjo ≥ 50 %, o 49,3 % – iki < 20 ng/ml; 68,7 % pacientų KIT D816V MAF kraujyje sumažėjo ≥ 50 %, o 60,0 % pacientų blužnies tūris sumažėjo ≥ 35 %, palyginti su pradiniu įvertinimu.

Atliekant palaikomąjį daugiacentrį, vienos grupės atvirą 1 fazės tyrimą BLU-285-2101 (EXPLORER), 11-os AdvSM sergančių pacientų, kuriems anksčiau bent kartą taikytas sisteminis gydymas ir skiriama pradinė 200 mg kartą per parą avapritinibo dozė, BAD pagal mIWG-MRT-ECNM kriterijus buvo 73 % (95 % pasikliautinis intervalas: nuo 39,0 iki 94,0).

Indolentinės sisteminės mastocitozės klinikiniai tyrimai

Avapritinibo veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą 3 dalių tyrimą BLU-285-2203 (PIONEER), kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys ISM, pasireiškiančia vidutinio sunkumo arba sunkiais simptomais, kurie nėra tinkamai kontroliuojami geriausiu palaikomuoju gydymu. 2-oje dalyje (pagrindinėje dalyje) pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo atrinkti vartoti rekomenduojamą 25 mg avapritinibo dozę per burną kartą per parą, taikant geriausią palaikomąjį gydymą (141 pacientas), palyginti su placebo vartojimu, taikant geriausią palaikomąjį gydymą (71 pacientas). Atsitiktinių imčių tyrimo dalis truko 24 savaites. 3-ia tyrimo BLU-285-2203 dalis tebevykdoma.

Pirminė 2-os dalies vertinamoji baigtis buvo vidutinis bendro simptomų balo (BSB) pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės, matuojamas naudojant ISM simptomų vertinimo formą (angl. *ISM Symptom Assessment Form*, ISM-SAF). ISM-SAF – tai paciento vertinama rezultatų priemonė, kurią sudaro 12 punktų klausimynas, specialiai sukurtas ISM sergančių pacientų simptomams įvertinti. Pacientų įvertintas 11 ISM simptomų (kaulų skausmas, pilvo skausmas, pykinimas, spuogai, niežėjimas, kaklo ir veido paraudimas, nuovargis, svaigulys, smegenų rūkas, galvos skausmas, viduriavimas; 0 = nėra; 10 = blogiausias įsivaizduojamas simptomas) sunkumo balų skaičius sumuojamas ir apskaičiuojamas BSB (intervalas 0-110), kur didesnis balų skaičius reiškia didesnę simptomų naštą. Dvyliktame (12) klausimyno punkte vertinamas viduriavimo epizodų skaičius.

Į tyrimą įtrauktiems pacientams atrankos metu bendras simptomų balas (BSB) turėjo būti 28 arba didesnis. Pacientai turėjo būti nepasiekę tinkamos 1 ar daugiau bazinių simptomų kontrolės, taikant bent 2 simptomų gydymo būdus, įskaitant (bet neapsiribojant): H1 antihistamininius vaistinius preparatus, H2 antihistamininius vaistinius preparatus, protonų siurblio inhibitorius, leukotrienų inhibitorius, kromolino natrio druską, kortikosteroidus arba omalizumabą.

Papildomos pacientų nurodytos pagrindinės antrinės veiksmingumo baigtys buvo avapritinibu gydytų pacientų, kuriems BSB sumažėjo $\geq 50\%$ ir $\geq 30\%$ nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės, proporcinė dalis, palyginti su placebo. Objektīvūs putliųjų ląstelių naštos rodikliai taip pat buvo pateikti kaip pagrindinės antrinės veiksmingumo baigtys ir apėmė pacientų, kuriems nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės $\geq 50\%$ sumažėjo triptazės koncentracija serume, KIT D816V alelio frakcija periferiniame kraujyje ir kaulų čiulpų putliųjų ląstelių kiekis, proporcinę dalį.

Tyrimo populiacijos charakteristikos: amžiaus mediana – 51 metai (intervalas: 18-79 metai), 73 % moterų, 80 % baltaodžių, 94 % buvo KIT D816V mutacija. Pradžioje vidutinis BSB buvo 50,93 (intervalas: 12,1-104,4), triptazės koncentracijos serume mediana buvo 39,20 ng/ml (intervalas: 3,6-501,6 ng/ml), KIT D816V mutacijos alelio frakcijos mediana buvo 0,32 %, nustatyta skaitmenine polimerazės grandinine reakcija (ddPCR), o kaulų čiulpų putliųjų ląstelių infiltrato mediana buvo 7 %.

Daugumai pacientų (99,5 %) pradinio įvertinimu metu kartu buvo taikomas geriausias palaikomasis gydymas (mediana – 3 gydymo būdai). Dažniausiai buvo gydoma H1 antihistamininiais vaistiniais preparatais (98,1 %), H2 antihistamininiais vaistiniais preparatais (66 %), leukotrienų inhibitoriais (34,9 %) ir kromolino natrio druska (32,1 %).

Gydymas avapritinibu statistiškai reikšmingai, palyginti su placebo, pagerino visas pirmines ir pagrindines antrines veiksmingumo baigtis, kaip apibendrinta 8 lentelėje.

8 lentelė. ISM-SAF BSB ir putliųjų ląstelių naštos rodiklių sumažėjimas pacientams, sergantiems indolentine sistetine mastocitoze, PIONEER tyrime 24 savaitę

Veiksmingumo parametras	AYVAKYT (25 mg kartą per parą) + GPG N = 141	Placebas + GPG N = 71	Vienpusė p vertė
ISM-SAF BSB			
Vidutinis BSB pokytis			
Pokytis nuo pradinio įvertinimo (95 % PI)	-15,58 (-18,61; -12,55)	-9,15 (-13,12; -5,18)	0,003
Skirtumas, plg. su placebo (95 % PI)	-6,43* (-10,90; -1,96)		
Pacientų, kuriems BSB sumažėjo ≥ 50 %, procentinė dalis (95 % PI)	25 (17,9; 32,8)	10 (4,1; 19,3)	0,005
Pacientų, kuriems BSB sumažėjo ≥ 30 %, procentinė dalis (95 % PI)	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
Putliųjų ląstelių naštos rodikliai			
Pacientų, kuriems triptazės koncentracija serume sumažėjo ≥ 50 %, procentinė dalis (95 % PI)	N = 141 54 (45,3; 62,3)	N = 71 0 (0,0; 5,1)	< 0,0001
Pacientų, kuriems periferiniame kraujyje KIT D816V alelio frakcija sumažėjo ≥ 50 % arba nebuvo aptinkama, procentinė dalis (95 % PI)	N = 118 68 (58,6; 76,1)	N = 63 6 (1,8; 15,5)	< 0,0001
Pacientų, kuriems kaulų čiulpų putliųjų ląstelių kiekis sumažėjo ≥ 50 % arba jų nesusidarė, procentinė dalis (95 % PI)	N = 106 53 (42,9; 62,6)	N = 57 23 (12,7; 35,8)	< 0,0001

Santrumpos: GPG = geriausias palaikomasis gydymas, PI = pasikliautinis intervalas, ISM-SAF = indolentinės sisteminės mastocitozės simptomų vertinimo forma, BSB = bendras simptomų balas

* BSB sumažėjimas yra visų atskirų simptomų, sudarančių ISM-SAF, vidutinio sumažėjimo rezultatas.

Ilgalaikis avapritinibo veiksmingumas vertinamas atviros tęstinės tyrimo PIONEER dalies metu pacientams, vartojantiems 25 mg avapritinibo dozę (3-ia dalis). Iš viso iš 2-os tyrimo PIONEER dalies į 3-ią dalį perėjo 201 pacientas. Iš 2-os dalies perėję avapritinibu gydyti pacientai ir toliau pranešinėjo apie BSB pagerėjimą per maždaug 48 gydymo savaites (3-ia dalis C7D1), kai vidutinis BSB pokytis nuo pradinio įvertinimo buvo -18,05 punkto (95 % PI -21,55; -14,56). Iš 2-os dalies perėjusiems placebo vartojusiems pacientams, kurie 3-ioje dalyje vartojo avapritinibą, per pirmąsias 24 gydymo savaites (3-ia dalis C7D1) BSB balas gerokai dar sumažėjo (bendras vidutinis BSB pokytis nuo

pradinio įvertinimo -19,71 balo (95 % PI 24,32; 15,11)), įskaitant papildomą 10,78 balo sumažėjimą nuo pradinio įvertinimo 3-ioje dalyje prieš pat perėjimą prie avapritinibo vartojimo.

Senyvi pacientai

Nerezekuotinas arba metastazavęs GIST

Keturiasdešimt du procentai pacientų, kuriems tyrime NAVIGATOR buvo skiriama pradinė 300 mg ir 400 mg AYVAKYT dozė, buvo 65 metų ar vyresni. Palyginti su jaunesniais pacientais, veiksmingumo skirtumų nepastebėta. Duomenų apie avapritinibo vartojimą 75 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug (8 % (3 iš 38)).

Išplitusi sisteminė mastocitozė

Iš 47 pacientų, kurie vartojo AYVAKYT pradine 200 mg doze ir kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas sisteminis gydymas tyrime PATHFINDER, 64 % buvo 65 metų ir vyresni, o 21 % – 75 metų ir vyresni. Nebuvo pastebėta jokių bendrųjų veiksmingumo skirtumų tarp ≥ 65 metų ir < 65 metų pacientų.

Indolentinė sisteminė mastocitozė

Iš 141 ISM sergančio paciento, kurie 2-oje tyrimo PIONEER dalyje (pagrindinėje dalyje) vartojo AYVAKYT, 9 (6 %) pacientai buvo 65 metų ar vyresni, o 1 (< 1 %) pacientas buvo 75 metų ir vyresnis. Vyresnių nei 84 metų pacientų į tyrimą nebuvo įtraukta. Apskritai reikšmingų veiksmingumo skirtumų tarp ≥ 65 metų ir < 65 metų pacientų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti AYVAKYT tyrimų su vienu ar daugiau vaikų su solidinio naviko recidyvu arba atspariu gydymui su KIT arba PDGFRA mutacijomis populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti AYVAKYT tyrimų su visais mastocitoze sergančių vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartą per parą vartojant avapritinibo, pusiausvyrinė apykaita nusistovėjo per 15 parų.

Nerezekuotinas arba metastazavęs GIST (300 mg kartą per parą dozė)

Pacientams, turintiems nerezekuotiną arba metastazavusį GIST, suvartojus vienkartinę ir kartotines avapritinibo dozes, nuo 30 mg iki 400 mg dozių intervale vieną kartą per parą, sisteminė avapritinibo ekspozicija buvo proporcinga dozei. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai maksimalios koncentracijos (C_{max}) ir ploto po 300 mg avapritinibo dozės vieną kartą per parą koncentracijos per laiką kreivė (PPK_{0-tau}) geometrinis vidurkis (CV%) buvo atitinkamai 813 ng/ml (52 %) ir 15 400 val•ng/ml (48 %). Kartotinių dozių kaupimosi santykio geometrinis vidurkis buvo nuo 3,1 iki 4,6.

Išplitusi sisteminė mastocitozė (200 mg kartą per parą dozė)

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, AdvSM sergantiems pacientams vartojant 30–400 mg dozes kartą per parą C_{max} ir PPK didėjo proporcingai. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai 200 mg kartą per parą avapritinibo geometrinis vidurkis (CV%) C_{max} ir PPK_{0-24} buvo atitinkamai 377 ng/ml (62 %) ir 6 600 val•ng/ml (54 %). Kartotinių dozių (30–400 mg) kaupimosi santykio geometrinis vidurkis buvo nuo 2,6 iki 5,8.

Indolentinė sisteminė mastocitozė (25 mg kartą per parą dozė)

Avapritinibo $C_{\max}$ ir AUC proporcingai didėjo ISM sergantiems pacientams vartojant nuo 25 mg iki 100 mg dozę kartą per parą. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai 25 mg kartą per parą vartojamo avapritinibo $C_{\max}$ ir AUC_{0–24} geometrinis vidurkis (CV%) buvo atitinkamai 70,2 ng/ml (47,8 %) ir 1 330 val•ng/ml (49,5 %). Kartotinių dozių kaupimosi santykio geometrinis vidurkis buvo 3,59.

Absorbcija

Išgėrus vienkartinę 25–400 mg avapritinibo dozę, laiko iki didžiausios koncentracijos ($T_{\max}$) mediana svyravo nuo 2 iki 4 valandos po dozės. Absoliutus biologinis prieinamumas nebuvo nustatytas. Vidutinis geriamojo avapritinibo biologinis prieinamumas GIST ir AdvSM sergančių pacientų populiacijoje yra atitinkamai 16 % ir 47 % mažesnis, palyginti su ISM sergančių pacientų.

Maisto poveikis

Sveikų tiriamųjų, kurie avapritinibo pavartojo po riebaus maisto (maždaug 909 kalorijos, 58 gramai angliavandenių, 56 gramai riebalų ir 43 gramai baltymų), avapritinibo $C_{\max}$ ir PPK_{inf} padidėjo atitinkamai 59 % ir 29%, palyginti su $C_{\max}$ ir PPK_{inf} rodikliais, gautais po nevalgymo nakties metu.

Pasiskirstymas

98,8 % avapritinibo *in vitro* prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų ir šis prisijungimas nepriklauso nuo koncentracijos. Kiekio kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,95. Nustatyta, kad populiacijoje tariamasis centrinis avapritinibo pasiskirstymo tūris (Vc/F) yra 971 l, kai sausojo kūno svorio mediana 54 kg. Vc/F kintamumas tarp individų yra 50,1 %.

Biotransformacija

In vitro tyrimai parodė, kad oksidacinis avapritinibo metabolizmas daugiausia vyksta dalyvaujant CYP3A4, CYP3A5 ir nedidele dalimi – CYP2C9. Santykinis CYP2C9 ir CYP3A indėlis į *in vitro* avapritinibo metabolizmą buvo atitinkamai 15,1 % ir 84,9 %. Gliukuronido M690 susidarymą iš esmės katalizuoja UGT1A3.

Sveikiems asmenims išgėrus vienkartinę maždaug 310 mg (~100 µCi) dozę [¹⁴C] avapritinibo, pagrindiniai metaboliniai keliai buvo oksidacija, gliukuronizavimas, oksidacinis deamininimas ir N-dekalkilinimas. Pagrindiniai cirkuliuojantys radioaktyvieji komponentai buvo nepakitęs avapritinibas (49 %) ir metabolitai M690 (hidroksiagliukuronidas; 35 %) bei M499 (oksidacinio deamininimo produktas; 14 %). Išgėrus 300 mg avapritinibo vieną kartą per parą, esant pusiausvyrinei apykaitai M499, BLU111207 ir BLU111208 sudedamųjų enantiomerų PPK yra maždaug 35 % ir 42 % avapritinibo PPK. Vartojant 25 mg dozę kartą per parą, BLU111207 ir BLU111208 metabolitų ir pradinės medžiagos santykis buvo atitinkamai 10,3 % ir 17,5 %. Palyginti su avapritinibu (IC₅₀ = 4 nM), enantiomerai BLU111207 (IC₅₀ = 41,8 nM) ir BLU111208 (IC₅₀ = 12,4 nM) *in vitro* yra atitinkamai 10,5 ir 3,1 karto silpnesni KIT D816V atžvilgiu.

In vitro tyrimai parodė, kad avapritinibas, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, yra tiesioginis CYP3A4 inhibitorius ir nuo laiko priklausomas CYP3A4 inhibitorius (žr. 4.5 skyrių). *In vitro* kliniškai reikšminga avapritinibo koncentracija neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 arba CYP2D6.

In vitro, esant kliniškai reikšmingai koncentracijai, avapritinibas skatina CYP3A (žr. 4.5 skyrių). *In vitro*, esant kliniškai reikšmingai koncentracijai, avapritinibas neskatina CYP1A2 arba CYP2B6.

Eliminacija

GIST, AdvSM ir ISM sergantiems pacientams, suvartojus vienkartinę AYWAKYT dozę avapritinibo vidutinis pusinės eliminacijos laikas plazmoje buvo atitinkamai nuo 32 iki 57 valandų, nuo 20 iki 39 valandų ir nuo 38 iki 45 valandų.

Populiacijoje apskaičiuotas vidutinis tariamasis avapritinibo klirensas (CL/F) yra 16,9 l/h. AdvSM sergantiems pacientams nuo laiko priklausomas CL/F 9 dieną sumažėjo iki 39,4 %, palyginti su GIST ir ISM sergančiais pacientais. CL/F kintamumas tarp individų yra 44,4 %.

Sveikiems asmenims išgėrus vienkartinę maždaug 310 mg (~100 µCi) [¹⁴C] avapritinibo dozę, 70 % radioaktyviuoju izotopu pažymėtos dozės buvo išmatose ir 18 % šlapime. Nepakitęs avapritinibo pavidalu su šlapimu ir išmatomis išsiskiria atitinkamai 11 % ir 0,23 % suvartotos radioaktyviuoju izotopu pažymėtos dozės.

Avapritinibo poveikis transportavimo baltymams

In vitro, esant kliniškai reikšmingai koncentracijai, avapritinibas nėra P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K ir BSEP substratas.

Avapritinibas yra P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K ir BSEP inhibitorius *in vitro* (žr. 4.5 skyrių). *In vitro*, esant kliniškai reikšmingai koncentracijai, avapritinibas neslopino OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 arba OCT2.

Skrandžio rūgštį redukuojančios veikliosios medžiagos

Klinikinių vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimų neatlikta. Remiantis populiacijos ir nekomercine farmakokinetine analize, skrandžio rūgštį mažinančių vaistinių preparatų poveikis avapritinibo bioįsisavinamumui nėra kliniškai reikšmingas.

Ypatingos populiacijos

Populiacijos farmakokinetinė analizė rodo, kad amžius (18–90 metų), kūno svoris (40–156 kg), lytis ir albumino koncentracija nedaro poveikio avapritinibo ekspozicijai. Vienalaikis protonų siurblio inhibitorių (PSI) vartojimas biologiniam prieinamumui (F) ir sausasis kūno svoris tariamam centriniam pasiskirstymo tūriui (V_c/F) buvo nustatyti kaip statistiškai reikšmingos kovarietės, turinčios poveikį avapritinibo ekspozicijai. Sausasis kūno svoris (nuo 30 kg iki 80 kg) pasirodė vidutiniškai veikiantis C_{max}, esant pastoviai būsenai (+/-5 %), o vienalaikis PSI vartojimas lėmė rodiklių PPK ir C_{max} sumažėjimą ~19 %. Šis nedidelis poveikis ekspozicijai nėra kliniškai reikšmingas, atsižvelgiant į FK variantiškumą (> 40 % VK), ir nesitikima, kad tai paveiks veiksmingumą arba saugumą. Nebuvo nustatyta jokio reikšmingo rasės poveikio avapritinibo farmakokinetikai, nors dėl nedidelio juodaodžių (N = 27) ir azijiečių (N = 26) tiriamųjų skaičiaus galima daryti tik ribotas išvadas apie rasę.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi pagrindinis avapritinibo šalinimo būdas yra šalinimas per kepenis, kepenų funkcijos sutrikimas gali didinti avapritinibo koncentraciją plazmoje. Remiantis populiacijos farmakokinetine analize, avapritinibo ekspozicija buvo panaši 72 tiriamųjų, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendras bilirubino kiekis viršija normą (VNR) ir AST > VNR arba bendras bilirubino kiekis yra nuo 1 iki 1,5 karto didesnis už VNR, o AST aktyvumas yra bet koks), 13 tiriamųjų, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendras bilirubino kiekis > 1,5–3,0 karto viršija VNR, o AST aktyvumas yra bet koks) ir 402 tiriamųjų, kurių kepenų funkcija normali (bendras bilirubino ir AST kiekis neviršija VNR). Atliekant klinikinį tyrimą, kuriuo buvo tiriama sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikis avapritinibo farmakokinetikai išgėrus vienkartinę 100 mg avapritinibo dozę, vidutinė neprisijungusios dalies AUC buvo 61 % didesnė tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child-Pugh skalę), nei analoginei grupei sveikų tiriamųjų, kurių kepenų funkcija buvo normali. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama skirti mažesnę pradinę dozę (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis populiacijos farmakokinetine analize, avapritinibo ekspozicija buvo panaši 136 tiriamųjų, kuriems nustatytas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (CL_{cr} 60–89 ml/min.), 52 tiriamųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (CL_{cr} 30–59 ml/min.) ir 298 tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali (CL_{cr} ≥ 90 ml/min.); tai rodo, kad pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Avapritinibo farmakokinetika pacientams,

kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (CLcr 15–29 ml/min.) arba galutinės stadijos inkstų liga sergančiais pacientais (CLcr < 15 ml/min.) netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinės dozės toksikologiniai tyrimai

Šunims duodant didesnes arba lygias 15 mg/kg per parą dozes (maždaug 9,0, 1,8 ir 0,8 karto didesnes už ekspoziciją žmogui, remiantis AUC, vartojant atitinkamai 25 mg, 200 mg ir 300 mg dozes kartą per parą), pasireiškė kraujavimas galvos ir nugaros smegenyse, o šunims duodant didesnes arba lygias 7,5 mg/kg per parą dozes (maždaug 4,7, 1,0 ir 0,4 karto didesnes už ekspoziciją žmogui, remiantis AUC, atitinkamai vartojant klinikinę 25 mg, 200 mg ir 300 mg dozę kartą per parą), pasireiškė chorioidinio rezginio edema smegenyse. Kai sisteminė ekspozicija buvo ≥ 96 , 12 ir ≥ 8 kartus didesnė nei ekspozicija pacientams, vartojantiems klinikinę 25 mg, 200 mg ir 300 mg dozę vieną kartą per parą, žiurkėms pasireiškė traukuliai, kurie galimai buvo antriniai po Nav 1.2 slopinimo.

Atliekant 6 mėnesių kartotinių dozių toksiškumo tyrimą su žiurkėmis, žiurkėms pasireiškė hemoraginė ir cistinė kiaušidžių geltonkūnio degeneracija bei makšties gleivinės gleivėtumas, kai dozės buvo didesnės arba lygios 3 mg/kg per parą, o ekspozicijos ribos, remiantis AUC, buvo 15, 3 ir 1,3 karto didesnės už ekspoziciją žmogui, atitinkamai vartojant 25 mg, 200 mg ir 300 mg dozes. Atliekant 9 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo su šunimis, hipospermatogenezė (3/4 patinų) pastebėta vartojant didžiausią tiriamąją 5 mg/kg per parą dozę (5,7, 1,2 ir < 1 karto didesnę už ekspoziciją žmogui (AUC), vartojant atitinkamai 25 mg, 200 mg ir 300 mg dozes).

Genotoksiškumas / kancerogeniškumas

Avapritinibas *in vitro* nebuvo mutageniškas bakterijų atvirkštinės mutacijos (Ames) tyrime. Teigiamas rezultatas buvo gautas *in vitro* chromosomų aberacijos tyrime su kultivuotais žmogaus periferinio kraujo limfocitais, tačiau neigiamas žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolio bandyme ir chromosomų pažeidimo kepenų tyrimuose kometų metodu, taigi, apskritai nėra genotoksiškas. Avapritinibo kancerogeninis potencialas buvo vertintas atliekant 6 mėnesių trukmės transgeninių pelių tyrimą, kurio metu, vartojant 10 ir 20 mg/kg per parą dozes, buvo nustatytas dažniau pasitaikantis mažesnis užkrūčio liaukos žievės ląstelių skaičius. Šiuo metu atliekamas ilgalaikis avapritinibo kancerogeniškumo tyrimas.

Toksiškumas reprodukcijai ir vystymuisi

Su žiurkėmis buvo atliktas specialus kombinuotas patinų ir patelių vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi tyrimas, patinams sugirdant 3, 10 ir 30 mg/kg avapritinibo per parą ir patelėms – 3, 10 ir 20 mg/kg per parą. Šiame tyrime duodant didžiausias tiriamąsias dozes (100,8 ir 62,6 karto viršijančias ekspoziciją žmogui (AUC) vartojant 25 mg dozę, 20,3 ir 9,5 karto viršijančias ekspoziciją žmogui (AUC) vartojant 200 mg dozę bei 8,7 ir 4,1 karto viršijančias ekspoziciją žmogui (AUC) vartojant 300 mg dozę), tiesioginio poveikio patinų ir patelių vaisingumui nepastebėta.

Avapritinibui patekus į spermą, jo koncentracija sudaro iki 0,1 dydžio, randamo žmogaus plazmoje vartojant 25 mg dozę. Kai ekspozicijos ribos 15, 3 ir 1,3 karto viršijo ekspozicijos žmogui ribas (AUC), vartojant atitinkamai klinikines 25 mg, 200 mg ir 300 mg dozes, padažnėjo gaisimo prieš implantaciją atvejų ir ankstyvos vaisiaus rezorbcijos atvejų. Žiurkių patinams, kuriems avapritinibo ekspozicija 7 ir 30 kartų, 1 ir 5 kartus bei 0,6 ir 3 kartus viršijo ekspoziciją žmogui (AUC) vartojant atitinkamai 25 mg, 200 mg ir 300 mg dozes, buvo pastebėtas spermatozoidų gamybos ir santykinio sėklidžių svorio sumažėjimas.

Atlikus embriono ir vaisiaus vystymosi toksiškumo tyrimą su žiurkėmis, avapritinibas parodė embriotoksiinį ir teratogeninį poveikį (vaisiaus svorio ir gyvybingumo sumažėjimą bei vidurių ir skeleto apsigimimų padaugėjimą). Avapritinibo vartojimas *per os* organogenezės laikotarpiu žiurkėms buvo teratogeniškas ir embriotoksiškas, kai ekspozicija maždaug 31,4, 6,3 ir 2,7 karto viršijo ekspoziciją žmogui (AUC) vartojant atitinkamai 25 mg, 200 mg ir 300 mg dozes.

Fototoksiškumo tyrimai

In vitro fototoksiškumo tyrimas su 3T3 pelių fibroblastais, taip pat fototoksiškumo tyrimas su pigmentinėmis žiurkėmis parodė, kad avapritinibui yra būdingas nedidelis fototoksiškumo potencialas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė

Kopovidonas

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Talkas

Makrogolis 3350

Polivinilo alkoholis

Titano dioksidas (E171)

Spausdinimo rašalas (tik 100 mg, 200 mg ir 300 mg plėvele dengtoms tabletėms)

Šelako glazūra 45 % (20 % esterinta) etanolyje

Briliantinis mėlynasis FCF (E133)

Titano dioksidas (E171)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Propilenglikolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu (polipropileniniu), uždengtu indukcine apsaugine folija (šilumos indukcine folija tekstilinės masės pagrindu) ir sausikliu indelyje.

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

AYVAKYT 25 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/20/1473/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. rugsėjo 24 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2023 m. liepos 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Norėdamas dar kartą patvirtinti avapritinibo saugumą ir veiksmingumą gydant suaugusius pacientus, kuriems yra nerezekuotinių arba metastazavusių GIST SN, turinčių PDGFRA D842V mutaciją, registruotojas turi pateikti stebimojo saugumo ir veiksmingumo tyrimo su pacientais, kuriems yra nerezekuotinių arba metastazavusių PDGFRA D842V mutantinių GIST, rezultatus	2027 m. I ketv.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ 25 MG PLĖVELE DENGTOMS TABLETĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AYVAKYT 25 mg plėvele dengtos tabletės
avapritinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg avapritinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Negalima praryti buteliuke esančio sausiklio indelio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1473/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

AYVAKYT 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ – 25 MG PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AYVAKYT 25 mg plėvele dengtos tabletės
avapritinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg avapritinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Negalima praryti buteliuke esančio sausiklio indelio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1473/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ 50 MG PLĖVELE DENGTOMS TABLETĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AYVAKYT 50 mg plėvele dengtos tabletės
avapritinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg avapritinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Negalima praryti buteliuke esančio sausiklio indelio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1473/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

AYVAKYT 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ – 50 MG PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AYVAKYT 50 mg plėvele dengtos tabletės
avapritinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg avapritinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Negalima praryti buteliuke esančio sausiklio indelio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1473/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ 100 MG PLĖVELE DENGTOMS TABLETĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AYVAKYT 100 mg plėvele dengtos tabletės
avapritinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg avapritinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Negalima praryti buteliuke esančio sausiklio indelio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1473/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

AYVAKYT 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ – 100 MG PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AYVAKYT 100 mg plėvele dengtos tabletės
avapritinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg avapritinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Negalima praryti buteliuke esančio sausiklio indelio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1473/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ 200 MG PLĖVELE DENGTOMS TABLETĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AYVAKYT 200 mg plėvele dengtos tabletės
avapritinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg avapritinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Negalima praryti butelyje esančio sausiklio indelio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1473/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

AYVAKYT 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ – 200 MG PLĖVELE DENGTOŠS TABLETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AYVAKYT 200 mg plėvele dengtos tabletės
avapritinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg avapritinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Negalima praryti buteliuke esančio sausiklio indelio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPAŠIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1473/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ 300 MG PLĖVELE DENGTOMS TABLETĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AYVAKYT 300 mg plėvele dengtos tabletės
avapritinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg avapritinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Negalima praryti butelyje esančio sausiklio indelio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1473/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

AYVAKYT 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ – 300 MG PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

AYVAKYT 300 mg plėvele dengtos tabletės
avapritinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg avapritinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Negalima praryti buteliuke esančio sausiklio indelio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1473/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

AYVAKYT 25 mg plėvele dengtos tabletės avapritinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra AYVAKYT ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant AYVAKYT
3. Kaip vartoti AYVAKYT
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti AYVAKYT
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra AYVAKYT ir kam jis vartojamas

Kas yra AYVAKYT

AYVAKYT yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos avapritinibo.

Kam AYVAKYT vartojamas

AYVAKYT yra skirtas vartoti suaugusiems gydant agresyvią sisteminę mastocitozę (ASM), sisteminę mastocitozę su susijusiu hematologiniu naviku (SM-SHN) arba mastocitų leukemiją (MCL) po bent vienos sisteminės terapijos. Tai sutrikimai, kai organizmas gamina per daug putliųjų ląstelių – tam tikros rūšies baltųjų kraujo kūnelių. Simptomai atsiranda, kai per daug putliųjų ląstelių patenka į įvairius Jūsų kūno organus, tokius kaip kepenys, kaulų čiulpai ar blužnis. Šios putliosios ląstelės taip pat išskiria tokias medžiagas kaip histaminas, kurios sukelia įvairius bendruosius simptomus, kuriuos galbūt patiriate, taip pat pažeidžia susijusius organus.

ASM, SM-SHN ir MCL bendrai vadinamos išplitusia sistetine mastocitoze (AdvSM).

AYVAKYT taip pat yra skirtas suaugusiems, sergantiems indolentine sistetine mastocitoze (ISM), pasireiškiančia vidutinio sunkumo arba sunkiais simptomais, kurie simptominiu gydymu kontroliuojami nepakankamai, gydyti. Tai sutrikimas, kai Jūsų organizme yra daug nenormalių putliųjų ląstelių. Putliosios ląstelės yra baltieji kraujo kūneliai, atsakingi už alergines reakcijas. Šių ląstelių gali būti bet kuriame Jūsų kūno audinyje, tačiau dažniausiai jų randama odoje, žarnyne ir kaulų čiulpuose. Šios nenormalios putliosios ląstelės gali sukelti tokius simptomus kaip sunkios alerginės reakcijos, viduriavimas, išbėrimas ir sunkumas mąstyti.

Kaip veikia AYVAKYT

AYVAKYT slopina baltymų grupės, vadinamos kinazėmis, aktyvumą. Putliosios ląstelės AdvSM ir ISM sergančių pacientų organizme paprastai turi pokyčių (mutacijų) genuose, koduojančiuose specifinių kinazių, susijusių su šių ląstelių augimu ir plitimu, gamybą.

Jei turite klausimų apie AYVAKYT veikimą arba kodėl šis vaistas buvo paskirtas Jums, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant AYVAKYT

AYVAKYT vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija avapritinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti AYVAKYT:

- jeigu **Jūs kamuoja kraujagyslių aneurizma** (kraujagyslių sienelių išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba **patyrėte kraujavimą smegenyse** per praėjusius metus;
- jeigu **Jūsų trombocitų skaičius mažas**;
- jeigu vartojate **kraują skystinančių vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo, pvz., varfarino ar fenprokumono**.

Specialios atsargumo priemonės vartojant šį vaistą:

- Gali atsirasti tokių simptomų kaip **stiprus galvos skausmas, regėjimo problemos, stiprus mieguistumas ar stiprus silpnumas vienoje kūno pusėje (kraujavimo Jūsų smegenyse požymiai)**. Jeigu jie atsiranda, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir laikinai nutraukite gydymą. Prieš pradėdami AdvSM sergančių pacientų gydymą, gydytojas įvertins trombocitų skaičių ir pagal poreikį jį stebės gydymo avapritinibu metu.
- Gydymas šiuo vaistu gali sukelti **didesnę kraujavimo riziką** AdvSM sergantiems pacientams. Avapritinibas gali sukelti virškinimo sistemos, pavyzdžiui, skrandžio, tiesiosios žarnos ar žarnyno, kraujavimą. Pasakykite gydytojui, jei buvo ar yra kokių nors kraujavimo problemų. Prieš Jums pradėdami vartoti avapritinibą, gydytojas gali nuspręsti atlikti kraujo tyrimus. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė šie simptomai: kraujas išmatose arba juodos išmatos, skrandžio skausmas, kosulys / vėmimas krauju.
- Jūs taip pat galite patirti **atminties netekimą, atminties pokyčių arba sumišimą (poveikio kognityvinei funkcijai požymiai)**. Avapritinibas kartais gali pakeisti Jūsų mąstyseną ir informacijos įsiminimą. Kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė šie simptomai, arba jei šeimos narys, globėjas ar kitas Jus pažįstantis žmogus, pastebi, kad pamirštate ar susipainiojote.
- Gydymo šiuo vaistu metu nedelsdami pasakykite gydytojui, **jeigu labai greitai priaugate svorio, atsiranda veido ar galūnių patinimas, sunku kvėpuoti ar kamuoja dusulys**. Dėl šio vaisto Jūsų kūnas gali sulaikyti vandenį (stiprus skysčių kaupimasis gali pasireikšti AdvSM sergantiems pacientams).
- Avapritinibas gali sukelti **širdies ritmo sutrikimų**. Jums gydantis avapritinibu gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įvertintų šias problemas. Pasakykite gydytojui, jei vartodami šio vaisto jaučiate svaigulį, alpimą ar nenormalų širdies plakimą.
- Jūs galite patirti **sunkių skrandžio ir žarnyno sutrikimų (viduriavimą, pykinimą ir vėmimą)**, jeigu sergate AdvSM. Pajutę šiuos simptomus, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami šį vaistą galite tapti **jautresni saulei**. Svarbu dengti saulei atviras odos vietas ir naudoti apsauginius kremus, kurių yra aukštas apsaugos nuo saulės faktorius (SPF).

Jums vartojant avapritinibą gydytojas paprašys atlikti reguliarius kraujo tyrimus ir reguliariai Jus pasvers, jeigu sergate AdvSM.

Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.

Vaikams ir paaugliams

AYVAKYT poveikis vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams netirtas. Neduokite vaisto vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir AYVAKYT

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. AYVAKYT gali daryti įtaką kitų vaistų veikimui, o kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką šio vaisto veikimui.

Prieš vartojant AYVAKYT pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:

Šie vaistai gali stiprinti avapritinibo poveikį ir stiprinti jo šalutinį poveikį:

- bocepreviras – vartojamas hepatitui C gydyti;
- kobicistatas, indinaviras, lopinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, sakvinaviras – vartojami ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;
- klaritromicinas, eritromicinas, telitromicinas – vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti;
- itraconazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas – vartojami sunkioms grybelinėms infekcijoms gydyti;
- konivaptanas – vartojamas mažam natrio kiekiui kraujyje padidinti (esant hiponatremijai).

Šie vaistai gali mažinti avapritinibo poveikį:

- rifampicinas – vartojamas tuberkuliozei (TB) ir kai kurioms kitoms bakterinėms infekcijoms gydyti;
- karbamazepinas, fenitoinas, fosfenitoinas, primidonas, fenobarbitalis – vartojami epilepsijai gydyti;
- jonažolė (*Hypericum perforatum*) – vaistažolė, vartojama depresijai gydyti;
- bozentanas – vartojamas aukštam kraujospūdžiui gydyti;
- efavirenas ir etravirinas – vartojami ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;
- modafinilas – vartojamas miego sutrikimams gydyti;
- dabrafenibas – vartojamas tam tikroms vėžinėms ligoms gydyti;
- nafcilinas – vartojamas tam tikroms bakterinėms infekcijoms gydyti;
- deksametazonas – vartojamas uždegimui mažinti.

Šis vaistas gali daryti įtaką šių vaistų veiksmingumui arba stiprinti jų šalutinį poveikį:

- alfentanilis – vartojamas skausmui kontroliuoti operacijų ir medicininių procedūrų metu;
- atazanaviras – vartojamas ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;
- midazolamas – vartojamas anestezijai, raminimui arba nerimui mažinti;
- simvastatinas – vartojamas padidintam cholesterolio kiekiui gydyti;
- sirolimuzas, takrolimuzas – vartojami persodinto organo atmetimo prevencijai.

Prieš vartojant bet kokio vaisto, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

AYVAKYT su maistu ir gėrimais

Gydymo AYVAKYT metu negalima gerti greipfrutų sulčių arba valgyti greipfrutų.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent tai neabejotinai būtina. Gydymo šiuo vaistu metu venkite pastoti, nes tai gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Gydytojas aptars su Jumis galimą AYVAKYT vartojimo riziką nėštumo metu.

Prieš pradėdamas gydymą šiuo vaistu, gydytojas gali patikrinti, ar esate ne nėščia.

Gydymo metu ir bent 6 savaites po gydymo moterys, kurios gali pastoti turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Vyrai, kurių partnerės yra galinčios pastoti moterys, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 2 savaites po gydymo. Pasikalbėkite su gydytoju apie Jums tinkamus veiksmingus kontracepcijos metodus.

Žindymas

Pasakykite gydytojui, jei žindote arba planuojate tai daryti. Nežinoma, ar AYVAKYT patenka į moterų pieną. Gydomo šiuo vaistu metu ir mažiausiai 2 savaites po paskutinės dozės, negalima žindyti. Pasitarkite su gydytoju, kaip geriausia tuo metu maitinti kūdikį.

Vaisingumas

AYVAKYT gali sukelti vaisingumo sutrikimų vyrams ir moterims. Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu nerimaujate dėl to.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

AYVAKYT gali sukelti simptomų, kenkiančių Jūsų gebėjimui susikaupti ir reaguoti (žr. 4 skyrių). Todėl AYVAKYT gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu jaučiate šį šalutinį poveikį, vairuodami automobilį arba valdydami mechanizmus būkite ypač atsargūs.

AYVAKYT sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti AYVAKYT

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokio stiprumo AYVAKYT vartoti

Rekomenduojama AYVAKYT dozė priklausys nuo Jūsų ligos – žr. toliau.

AYVAKYT tiekiamas skirtingo stiprumo tabletėmis. Galimas stiprumas – 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ir 300 mg. Gydytojas patars, kokio stiprumo ir kiek tablečių reikia vartoti:

AdvSM gydymas

Rekomenduojama dozė yra 200 mg. Ją reikia gerti vieną kartą per parą.

ISM gydymas

Rekomenduojama dozė yra 25 mg. Ją reikia gerti vieną kartą per parą.

Jeigu Jums yra kepenų funkcijos sutrikimų, gydytojas iš pradžių gali Jums skirti mažesnę AYVAKYT dozę.

Jei pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojas gali pakeisti dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti gydymą. Nekeiskite AYVAKYT dozės ir nenustokite vartoti, nebent tai nurodytų gydytojas.

AYVAKYT tabletę (-es) nurykite sveiką (-as), užsigerdami stikline vandens, tuščiu skrandžiu. Negalima valgyti mažiausiai 2 valandas prieš vartojant AYVAKYT ir bent 1 valandą po to.

Jeigu pavartoję AYVAKYT vemiate, nevartokite papildomos dozės. Kitą dozę suvartokite numatytu laiku.

Ką daryti pavartojus per didelę AYVAKYT dozę?

Jei netyčia išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami pasitarkite su gydytoju. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti AYVAKYT

Jeigu praleidžiate AYVAKYT dozę, o kita suplanuota vėliau kaip po 8 valandų, suvartokite praleistą dozę iškart, kai tik atsimenate. Kitą dozę vartokite įprastu metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę, jeigu tarp dozių yra mažiau kaip 8 valandos.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausias šalutinis poveikis AdvSM sergantiems pacientams

Tam tikras šalutinis poveikis gali būti rimtas. Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu pastebėsite kurį nors iš šių dalykų (taip pat žr. 2 skyrių):

- stiprus galvos skausmas, regėjimo problemos, stiprus mieguistumas ar stiprus silpnumas vienoje kūno pusėje (kraujavimo Jūsų smegenyse požymiai);
- atminties praradimas, atminties pokyčiai arba sumišimas (poveikio kognityvinei funkcijai požymiai).

Kitas galimas šalutinis poveikis AdvSM sergantiems pacientams

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pakitęs skonis;
- atminties praradimas, atminties pokyčiai arba sumišimas (poveikis kognityvinei funkcijai);
- viduriavimas;
- pykinimas, dilgčiojimas ir vėmimas;
- plaukų spalvos pasikeitimas;
- patinimas (pvz., pėdų, kulkšnių, veido, akių, sąnarių);
- nuovargis;
- kraujo tyrimai, rodantys trombocitų skaičiaus sumažėjimą, dažnai susijusį su mėlynėmis arba kraujavimu;
- kraujo tyrimai, rodantys raudonųjų kraujo ląstelių (anemija) ir baltųjų kraujo ląstelių sumažėjimą.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- svaigulys;
- sumažėjęs jutimas, tirpimas, dilgčiojimas arba padidėjęs jautrumas rankų ir kojų skausmams;
- kraujavimas Jūsų smegenyse;
- padidėjęs ašarojimas;
- kraujavimas iš nosies;
- dusulys;
- rėmuo;
- padidėjęs skysčių kiekis pilvo ertmėje;
- sausumas, paveikiantis akis, lūpas, burną ir odą;
- vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas (dujos);
- pilvo skausmas;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- išbėrimas;
- plaukų slinkimas;
- skausmas;
- svorio padidėjimas;
- Jūsų širdies elektrinio aktyvumo pokyčiai;
- mėlynės;
- kraujo tyrimai, rodantys padidėjusį kepenų apkrovimą ir didelį bilirubino – medžiagos, kurią gamina kepenys – kiekį.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- skysčių susikaupimas aplink širdį;
- raudona ar niežtinti oda;
- kraujo tyrimai, rodantys pablogėjusį inkstų veikimą.

Šalutinis poveikis ISM sergantiems pacientams

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- rankų ir kojų patinimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sunkumas užmigti (nemiga);
- veido ir kaklo paraudimas;
- paraudusi arba niežtinti oda;
- veido patinimas;
- kraujo tyrimas, rodantis poveikį kaulams (padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti AYVAKYT

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir išorinės dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus, kad buteliukas pažeistas arba yra bandymo atplėšti požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

AYVAKYT sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra avapritinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg avapritinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės šerdyje yra: mikrokristalinės celiuliozės, kopovidono, kroskarmeliozės natrio druskos ir magnio stearato (žr. 2 skyrių „AYVAKYT sudėtyje yra natrio“).
 - Tabletės plėvelėje yra: talko, makrogolio 3350, polivinilo alkoholio ir titano dioksido (E171).

AYVAKYT išvaizda ir kiekis pakuotėje

AYVAKYT 25 mg plėvele dengtos tabletės yra apskritos 5 mm skersmens baltos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „BLU“, kitoje pusėje – „25“.

AYVAKYT tiekiamas buteliukais po 30 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Sausiklio indelį laikykite buteliuke.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

El. paštas MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Ελλάδα, Κύπρος

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

AYVAKYT 50 mg plėvele dengtos tabletės avapritinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra AYVAKYT ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant AYVAKYT
3. Kaip vartoti AYVAKYT
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti AYVAKYT
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra AYVAKYT ir kam jis vartojamas

Kas yra AYVAKYT

AYVAKYT yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos avapritinibo.

Kam AYVAKYT vartojamas

AYVAKYT yra skirtas vartoti suaugusiems gydant agresyvią sisteminę mastocitozę (ASM), sisteminę mastocitozę su susijusiu hematologiniu naviku (SM-SHN) arba mastocitų leukemiją (MCL) po bent vienos sisteminės terapijos. Tai sutrikimai, kai organizmas gamina per daug putliųjų ląstelių – tam tikros rūšies baltųjų kraujo kūnelių. Simptomai atsiranda, kai per daug putliųjų ląstelių patenka į įvairius Jūsų kūno organus, tokius kaip kepenys, kaulų čiulpai ar blužnis. Šios putliosios ląstelės taip pat išskiria tokias medžiagas kaip histaminas, kurios sukelia įvairius bendruosius simptomus, kuriuos galbūt patiriate, taip pat pažeidžia susijusius organus.

ASM, SM-SHN ir MCL bendrai vadinamos išplitusia sistetine mastocitoze (AdvSM).

Kaip veikia AYVAKYT

AYVAKYT slopina baltymų grupės, vadinamos kinazėmis, aktyvumą. Putliosios ląstelės AdvSM sergančių pacientų organizme paprastai turi pokyčių (mutacijų) genuose, koduojančiuose specifinių kinazių, susijusių su šių ląstelių augimu ir plitimu, gamybą.

Jei turite klausimų apie AYVAKYT veikimą arba kodėl šis vaistas buvo paskirtas Jums, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant AYVAKYT

AYVAKYT vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija avapritinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti AYVAKYT:

- **jeigu Jus kamuoja kraujagyslių aneurizma** (kraujagyslių sienelių išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba **patyrėte kraujavimą smegenyse** per praėjusius metus;
- **jeigu Jūsų trombocitų skaičius mažas;**
- **jeigu vartojate kraują skystinančių vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo, pvz., varfarino ar fenprokumono.**

Specialios atsargumo priemonės vartojant šį vaistą:

- Gali atsirasti tokių simptomų kaip **stiprus galvos skausmas, regėjimo problemos, stiprus mieguistumas ar stiprus silpnumas vienoje kūno pusėje (kraujavimo Jūsų smegenyse požymiai)**. Jeigu jie atsiranda, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir laikinai nutraukite gydymą. Prieš pradėdant AdvSM sergančių pacientų gydymą, gydytojas įvertins trombocitų skaičių ir pagal poreikį jį stebės gydymo avapritinibu metu.
- Gydymas šiuo vaistu gali sukelti **didesnę kraujavimo riziką**. Avapritinibas gali sukelti virškinimo sistemos, pavyzdžiui, skrandžio, tiesiosios žarnos ar žarnyno, kraujavimą. Pasakykite gydytojui, jei buvo ar yra kokių nors kraujavimo problemų. Prieš Jums pradėdant vartoti avapritinibą, gydytojas gali nuspręsti atlikti kraujo tyrimus. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė šie simptomai: kraujas išmatose arba juodos išmatos, skrandžio skausmas, kosulys / vėmimas krauju.
- Jūs taip pat galite patirti **atminties netekimą, atminties pokyčių arba sumišimą (poveikio kognityvinei funkcijai požymiai)**. Avapritinibas kartais gali pakeisti Jūsų mąstyseną ir informacijos įsiminimą. Kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė šie simptomai, arba jei šeimos narys, globėjas ar kitas Jus pažįstantis žmogus, pastebi, kad pamirštate ar susipainiojote.
- Gydymo šiuo vaistu metu nedelsdami pasakykite gydytojui, **jeigu labai greitai priaugate svorio, atsiranda veido ar galūnių patinimas, sunku kvėpuoti ar kamuoja dusulys**. Dėl šio vaisto Jūsų kūnas gali sulaikyti vandenį (stiprus skysčių kaupimasis).
- Avapritinibas gali sukelti **širdies ritmo sutrikimų**. Jums gydantis avapritinibu gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įvertintų šias problemas. Pasakykite gydytojui, jei vartodami šio vaisto jaučiate svaigulį, alpimą ar nenormalų širdies plakimą.
- Jūs galite patirti **sunkių skrandžio ir žarnyno sutrikimų (viduriavimą, pykinimą ir vėmimą)**. Pajutę šiuos simptomus, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami šį vaistą galite tapti **jautresni saulei**. Svarbu dengti saulei atviras odos vietas ir naudoti apsauginius kremus, kurių yra aukštas apsaugos nuo saulės faktorius (SPF).

Jums vartojant avapritinibą gydytojas paprašys atlikti reguliarius kraujo tyrimus. Jūs taip pat būsite reguliariai sveriami.

Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.

Vaikams ir paaugliams

AYVAKYT poveikis vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams netirtas. Neduokite vaisto vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir AYVAKYT

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. AYVAKYT gali daryti įtaką kitų vaistų veikimui, o kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką šio vaisto veikimui.

Prieš vartojant AYVAKYT pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:

Šie vaistai gali stiprinti avapritinibo poveikį ir stiprinti jo šalutinį poveikį:

- bocepreviras – vartojamas hepatitui C gydyti;
- kobicistatas, indinaviras, lopinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, sakvinaviras – vartojami ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;

- klaritromicinas, eritromicinas, telitromicinas – vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti;
- itraconazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas – vartojami sunkioms grybelinėms infekcijoms gydyti;
- konivaptanas – vartojamas mažam natrio kiekiui kraujyje padidinti (esant hiponatremijai).

Šie vaistai gali mažinti avapritinibo poveikį:

- rifampicinas – vartojamas tuberkuliozei (TB) ir kai kurioms kitoms bakterinėms infekcijoms gydyti;
- karbamazepinas, fenitoinas, fosfenitoinas, primidonas, fenobarbitalis – vartojami epilepsijai gydyti;
- jonažolė (*Hypericum perforatum*) – vaistažolė, vartojama depresijai gydyti;
- bozentanas – vartojamas aukštam kraujospūdžiui gydyti;
- efavirenas ir etravirinas – vartojami ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;
- modafinilas – vartojamas miego sutrikimams gydyti;
- dabrafenibas – vartojamas tam tikroms vėžinėms ligoms gydyti;
- nafcilinas – vartojamas tam tikroms bakterinėms infekcijoms gydyti;
- deksametazonas – vartojamas uždegimui mažinti.

Šis vaistas gali daryti įtaką šių vaistų veiksmingumui arba stiprinti jų šalutinį poveikį:

- alfentanilis – vartojamas skausmui kontroliuoti operacijų ir medicininių procedūrų metu;
- atazanaviras – vartojamas ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;
- midazolamas – vartojamas anestezijai, raminimui arba nerimui mažinti;
- simvastatinas – vartojamas padidintam cholesterolio kiekiui gydyti;
- sirolimuzas, takrolimuzas – vartojami persodinto organo atmetimo prevencijai.

Prieš vartojant bet kokio vaisto, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

AYVAKYT su maistu ir gėrimais

Gydymo AYVAKYT metu negalima gerti greipfrutų sulčių arba valgyti greipfrutų.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent tai neabejotinai būtina. Gydymo šiuo vaistu metu venkite pastoti, nes tai gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Gydytojas aptars su Jumis galimą AYVAKYT vartojimo riziką nėštumo metu.

Prieš pradėdamas gydymą šiuo vaistu, gydytojas gali patikrinti, ar esate ne nėščia.

Gydymo metu ir bent 6 savaites po gydymo moterys, kurios gali pastoti, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Vyrai, kurių partnerės yra galinčios pastoti moterys, gydymo metu ir bent 2 savaites po gydymo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasikalbėkite su gydytoju apie Jums tinkamus veiksmingus kontracepcijos metodus.

Žindymas

Pasakykite gydytojui, jei žindote arba planuojate tai daryti. Nežinoma, ar AYVAKYT patenka į moterų pieną. Gydymo šiuo vaistu metu ir mažiausiai 2 savaites po paskutinės dozės, negalima žindyti. Pasitarkite su gydytoju, kaip geriausia tuo metu maitinti kūdikį.

Vaisingumas

AYVAKYT gali sukelti vaisingumo sutrikimų vyrams ir moterims. Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu nerimaujate dėl to.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

AYVAKYT gali sukelti simptomų, kenkiančių Jūsų gebėjimui susikaupti ir reaguoti (žr. 4 skyrių). Todėl AYVAKYT gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu jaučiate šį šalutinį poveikį, vairuodami automobilį arba valdydami mechanizmus būkite ypač atsargūs.

AYVAKYT sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti AYVAKYT

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokio stiprumo AYVAKYT vartoti

Rekomenduojama AYVAKYT dozė priklausys nuo Jūsų ligos – žr. toliau.

AYVAKYT tiekiamas skirtingo stiprumo tabletėmis. Galimas stiprumas – 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ir 300 mg. Gydytojas patars, kokio stiprumo ir kiek tablečių reikia vartoti:

AdvSM gydymas

Rekomenduojama dozė yra 200 mg. Ją reikia gerti vieną kartą per parą.

Jeigu Jums yra kepenų funkcijos sutrikimų, gydytojas iš pradžių gali Jums skirti mažesnę AYVAKYT dozę.

Jei pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojas gali pakeisti dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti gydymą. Nekeiskite AYVAKYT dozės ir nenustokite vartoti, nebent tai nurodytų gydytojas.

AYVAKYT tabletę (-es) nurykite sveiką (-as), užsigerdami stikline vandens, tuščiu skrandžiu. Negalima valgyti mažiausiai 2 valandas prieš vartojant AYVAKYT ir bent 1 valandą po to.

Jeigu pavartoję AYVAKYT vemiate, nevartokite papildomos dozės. Kitą dozę suvartokite numatytu laiku.

Ką daryti pavartojus per didelę AYVAKYT dozę?

Jei netyčia išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami pasitarkite su gydytoju. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti AYVAKYT

Jeigu praleidžiate AYVAKYT dozę, o kita suplanuota vėliau kaip po 8 valandų, suvartokite praleistą dozę iškart, kai tik atsimenate. Kitą dozę vartokite įprastu metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę, jeigu tarp dozių yra mažiau kaip 8 valandos.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausias šalutinis poveikis

Tam tikras šalutinis poveikis gali būti rimtas. Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu pastebėsite kurį nors iš šių dalykų (taip pat žr. 2 skyrių):

- stiprus galvos skausmas, regėjimo problemos, stiprus mieguistumas ar stiprus silpnumas vienoje kūno pusėje (kraujavimo Jūsų smegenyse požymiai);
- atminties praradimas, atminties pokyčiai arba sumišimas (poveikio kognityvinei funkcijai požymiai).

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pakitęs skonis;
- atminties praradimas, atminties pokyčiai arba sumišimas (poveikis kognityvinei funkcijai);
- viduriavimas;
- pykinimas, dilgčiojimas ir vėmimas;

- plaukų spalvos pasikeitimas;
- patinimas (pvz., pėdų, kulkšnių, veido, akių, sąnarių);
- nuovargis;
- kraujo tyrimai, rodantys trombocitų skaičiaus sumažėjimą, dažnai susijusį su mėlynėmis arba kraujavimu;
- kraujo tyrimai, rodantys raudonųjų kraujo ląstelių (anemija) ir baltųjų kraujo ląstelių sumažėjimą.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- svaigulys;
- sumažėjęs jutimas, tirpimas, dilgčiojimas arba padidėjęs jautrumas rankų ir kojų skausmams;
- kraujavimas Jūsų smegenyse;
- padidėjęs ašarojimas;
- kraujavimas iš nosies;
- dusulys;
- rėmuo;
- padidėjęs skysčių kiekis pilvo ertmėje;
- sausumas, paveikiantis akis, lūpas, burną ir odą;
- vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas (dujos);
- pilvo skausmas;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- išbėrimas;
- plaukų slinkimas;
- skausmas;
- svorio padidėjimas;
- Jūsų širdies elektrinio aktyvumo pokyčiai;
- mėlynės;
- kraujo tyrimai, rodantys padidėjusį kepenų apkrovimą ir didelį bilirubino – medžiagos, kurią gamina kepenys – kiekį.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- skysčių susikaupimas aplink širdį;
- raudona ar niežtinti oda
- kraujo tyrimai, rodantys pablogėjusį inkstų veikimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti AYWAKYT

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir išorinės dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus, kad buteliukas pažeistas arba yra bandymo atplėšti požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

AYVAKYT sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra avapritinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg avapritinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra (žr. 2 skyrių „AYVAKYT sudėtyje yra natrio“):
 - Tabletės šerdyje yra: mikrokristalinės celiuliozės, kopovidono, kroskarmeliozės natrio druskos ir magnio stearato.
 - Tabletės plėvelėje yra: talko, makrogolio 3350, polivinilo alkoholio ir titano dioksido (E171).

AYVAKYT išvaizda ir kiekis pakuotėje

AYVAKYT 50 mg plėvele dengtos tabletės yra apskritos 6 mm skersmens baltos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „BLU“, kitoje pusėje – „50“.

AYVAKYT tiekiamas buteliukais po 30 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Sausiklio indelį laikykite buteliuke.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszá, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)
Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
El. paštas MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/en>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

AYVAKYT 100 mg plėvele dengtos tabletės avapritinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra AYVAKYT ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant AYVAKYT
3. Kaip vartoti AYVAKYT
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti AYVAKYT
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra AYVAKYT ir kam jis vartojamas

Kas yra AYVAKYT

AYVAKYT yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos avapritinibo.

Kam AYVAKYT vartojamas

AYVAKYT skirtas vartoti suaugusiesiems gydant:

- tam tikro tipo virškinamojo trakto vėžį, vadinamą virškinimo trakto stromos naviku (GIST), kai jo negalima gydyti chirurgine operacija (nerezekuotinas) arba jis yra išplitęs į kitas kūno dalis (metastazavęs) ir kai jis turi specifinę mutaciją (D842V) gene, atsakingame už alfa tipo trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptoriaus (PDGFRA) baltymų kinazės susidarymą;
- agresyvią sisteminę mastocitozę (ASM), sisteminę mastocitozę su susijusiu hematologiniu naviku (SM-SHN) arba mastocitų leukemiją (MCL) po bent vienos sisteminės terapijos. Tai sutrikimai, kai organizmas gamina per daug putliųjų ląstelių – tam tikros rūšies baltųjų kraujo kūnelių. Simptomai atsiranda, kai per daug putliųjų ląstelių patenka į įvairius Jūsų kūno organus, tokius kaip kepenys, kaulų čiulpai ar blužnis. Šios putliosios ląstelės taip pat išskiria tokias medžiagas kaip histaminas, kurios sukelia įvairius bendruosius simptomus, kuriuos galbūt patiriate, taip pat pažeidžia susijusius organus.
ASM, SM-SHN ir MCL bendrai vadinamos išplitusia sistetine mastocitoze (AdvSM).

Kaip veikia AYVAKYT

AYVAKYT slopina baltymų grupės, vadinamos kinazėmis, aktyvumą. Putliosios ląstelės AdvSM sergančių pacientų organizme arba vėžį sudarančios ląstelės paprastai turi pokyčių (mutacijų) genuose, koduojančiuose specifinių kinazių, susijusių su šių ląstelių augimu ir plitimu, gamybą.

Jei turite klausimų apie AYVAKYT veikimą arba kodėl šis vaistas buvo paskirtas Jums, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant AYWAKYT

AYWAKYT vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija avapritinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti AYWAKYT:

- **jeigu Jus kamuoja kraujagyslių aneurizma** (kraujagyslių sienelių išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba **patyrėte kraujavimą smegenyse** per praėjusius metus;
- **jeigu Jūsų trombocitų skaičius mažas;**
- **jeigu vartojate kraują skystinančių vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo, pvz., varfarino ar fenpropumono.**

Specialios atsargumo priemonės vartojant šį vaistą:

- Gali atsirasti tokių simptomų kaip **stiprus galvos skausmas, regėjimo problemos, stiprus mieguistumas ar stiprus silpnumas vienoje kūno pusėje (kraujavimo Jūsų smegenyse požymiai)**. Jeigu jie atsiranda, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir laikinai nutraukite gydymą. Prieš pradėdami AdvSM sergančių pacientų gydymą, gydytojas įvertins trombocitų skaičių ir pagal poreikį jį stebės gydymo avapritinibu metu.
- Gydymas šiuo vaistu gali sukelti **didesnę kraujavimo riziką**. Avapritinibas gali sukelti virškinimo sistemos, pavyzdžiui, skrandžio, tiesiosios žarnos ar žarnyno kraujavimą. Be to, GIST turintiems pacientams avapritinibas gali sukelti kepenų kraujavimą, taip pat naviko kraujavimą. Pasakykite gydytojui, jei buvo ar yra kokių nors kraujavimo problemų. Prieš Jums pradėdami vartoti avapritinibu, gydytojas gali nuspręsti atlikti kraujo tyrimus. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė šie simptomai: kraujas išmatose arba juodos išmatos, skrandžio skausmas, kosulys / vėmimas krauju.
- Jūs taip pat galite patirti **atminties netekimą, atminties pokyčių arba sumišimą (poveikio kognityvinei funkcijai požymiai)**. Avapritinibas kartais gali pakeisti Jūsų mąstyseną ir informacijos įsiminimą. Kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė šie simptomai, arba jei šeimos narys, globėjas ar kitas Jus pažįstantis žmogus, pastebi, kad pamirštate ar susipainiojote.
- Gydymo šiuo vaistu metu nedelsdami pasakykite gydytojui, **jeigu labai greitai priaugate svorio, atsiranda veido ar galūnių patinimas, sunku kvėpuoti ar tampa sunku kvėpuoti**. Dėl šio vaisto Jūsų kūnas gali sulaikyti vandenį (stiprus skysčių kaupimasis).
- Avapritinibas gali sukelti **širdies ritmo sutrikimų**. Jums gydantis avapritinibu gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įvertintų šias problemas. Pasakykite gydytojui, jei vartodami šio vaisto jaučiate svaigulį, alpimą ar nenormalų širdies plakimą.
- Jūs galite patirti **sunkių skrandžio ir žarnyno sutrikimų (viduriavimą, pykinimą ir vėmimą)**. Pajutę šiuos simptomus, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami šį vaistą galite tapti **jautresni saulei**. Svarbu dengti saulei atviras odos vietas ir naudoti apsauginius kremus, kurių yra aukštas apsaugos nuo saulės faktorius (SPF).

Jums vartojant avapritinibą gydytojas paprašys atlikti reguliarius kraujo tyrimus. Jūs taip pat būsite reguliariai sveriami.

Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.

Vaikams ir paaugliams

AYWAKYT poveikis vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams netirtas. Neduokite vaisto vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir AYWAKYT

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. AYWAKYT gali daryti įtaką kitų vaistų veikimui, o kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką šio vaisto veikimui.

Prieš vartojant AYVAKYT pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:

Šie vaistai gali sustiprinti avapritinibo poveikį ir sustiprėti jo šalutinis poveikis:

- bocepreviras – vartojamas hepatitui C gydyti;
- kobicistatas, indinaviras, lopinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, sakvinaviras – vartojami ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;
- klaritromicinas, eritromicinas, telitromicinas – vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti;
- itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas – vartojami sunkioms grybelinėms infekcijoms gydyti;
- konivaptanas – vartojamas mažam natrio kiekiui kraujyje padidinti (esant hiponatremijai).

Šie vaistai gali mažinti avapritinibo poveikį:

- rifampicinas – vartojamas tuberkuliozei (TB) ir kai kurioms kitoms bakterinėms infekcijoms gydyti;
- karbamazepinas, fenitoinas, fosfenitoinas, primidonas, fenobarbitalis – vartojami epilepsijai gydyti;
- jonažolė (*Hypericum perforatum*) – vaistažolė, vartojama depresijai gydyti;
- bozentanas – vartojamas aukštam kraujospūdžiui gydyti;
- efavirenas ir etravirinas – vartojami ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;
- modafinilas – vartojamas miego sutrikimams gydyti;
- dabrafenibas – vartojamas tam tikroms vėžinėms ligoms gydyti;
- nafcilinas – vartojamas tam tikroms bakterinėms infekcijoms gydyti;
- deksametazonas – vartojamas uždegimui mažinti.

Šis vaistas gali daryti įtaką šių vaistų veiksmingumui arba stiprinti jų šalutinį poveikį:

- alfentanilis – vartojamas skausmui kontroliuoti operacijų ir medicininių procedūrų metu;
- atazanaviras – vartojamas ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;
- midazolamas – vartojamas anestezijai, raminimui arba nerimui mažinti;
- simvastatinas – vartojamas padidintam cholesterolio kiekiui gydyti;
- sirolimuzas, takrolimuzas – vartojami persodinto organo atmetimo prevencijai.

Prieš vartojant bet kokio vaisto, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

AYVAKYT su maistu ir gėrimais

Gydymo AYVAKYT metu negalima gerti greipfrutų sulčių arba valgyti greipfrutų.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent tai neabejotinai būtina. Gydymo šiuo vaistu metu venkite pastoti, nes tai gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Gydytojas aptars su Jumis galimą AYVAKYT vartojimo riziką nėštumo metu.

Prieš pradėdamas gydymą šiuo vaistu, gydytojas gali patikrinti, ar esate ne nėščia.

Gydymo metu ir bent 6 savaites po gydymo moterys, kurios gali pastoti, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Vyrų, kurių partnerės yra galinčios pastoti moterys, gydymo metu ir bent 2 savaites po gydymo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasikalbėkite su gydytoju apie Jums tinkamus veiksmingus kontracepcijos metodus.

Žindymas

Pasakykite gydytojui, jei žindote arba planuojate tai daryti. Nežinoma, ar AYVAKYT patenka į moterų pieną. Gydymo šiuo vaistu metu ir mažiausiai 2 savaites po paskutinės dozės, negalima žindyti. Pasitarkite su gydytoju, kaip geriausia tuo metu maitinti kūdikį.

Vaisingumas

AYVAKYT gali sukelti vaisingumo sutrikimų vyrams ir moterims. Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu nerimaujate dėl to.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

AYVAKYT gali sukelti simptomų, kenkiančių Jūsų gebėjimui susikaupti ir reaguoti (žr. 4 skyrių). Todėl AYVAKYT gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu jaučiate šį šalutinį poveikį, vairuodami automobilį arba valdydami mechanizmus būkite ypač atsargūs.

AYVAKYT sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti AYVAKYT

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokio stiprumo AYVAKYT vartoti

Rekomenduojama AYVAKYT dozė priklausys nuo Jūsų ligos – žr. toliau.

AYVAKYT tiekiamas skirtingo stiprumo tabletėmis. Galimas stiprumas – 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ir 300 mg. Gydytojas patars, kokio stiprumo ir kiek tablečių reikia vartoti:

GIST gydymas

Rekomenduojama dozė yra 300 mg. Ją reikia gerti vieną kartą per parą.

AdvSM gydymas

Rekomenduojama dozė yra 200 mg. Ją reikia gerti vieną kartą per parą.

Jeigu Jums yra kepenų funkcijos sutrikimų, gydytojas iš pradžių gali Jums skirti mažesnę AYVAKYT dozę.

Jei pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojas gali pakeisti dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti gydymą. Nekeiskite AYVAKYT dozės ir nenustokite vartoti, nebent tai nurodytų gydytojas.

AYVAKYT tabletę (-es) nurykite sveiką (-as), užsigerdami stikline vandens, tuščiu skrandžiu. Negalima valgyti mažiausiai 2 valandas prieš vartojant AYVAKYT ir bent 1 valandą po to.

Jeigu pavartoję AYVAKYT vemiate, nevartokite papildomos dozės. Kitą dozę suvartokite numatytu laiku.

Ką daryti pavartojus per didelę AYVAKYT dozę?

Jei netyčia išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami pasitarkite su gydytoju. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti AYVAKYT

Jeigu praleidžiate AYVAKYT dozę, o kita suplanuota vėliau kaip po 8 valandų, suvartokite praleistą dozę iškart, kai tik atsimenate. Kitą dozę vartokite įprastu metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę, jeigu tarp dozių yra mažiau kaip 8 valandos.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausias šalutinis poveikis

Tam tikras šalutinis poveikis gali būti rimtas. Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu pastebėsite kurį nors iš šių dalykų (taip pat žr. 2 skyrių):

- stiprus galvos skausmas, regėjimo problemos, stiprus mieguistumas ar stiprus silpnumas vienoje kūno pusėje (kraujavimo Jūsų smegenyse požymiai);
- atminties praradimas, atminties pokyčiai arba sumišimas (poveikio kognityvinei funkcijai požymiai).

Kitas galimas GIST turinčių pacientų patiriamas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- apetito sumažėjimas;
- atminties praradimas, atminties pokyčiai arba sumišimas (poveikis kognityvinei funkcijai);
- galvos svaigimas;
- pakitęs skonis;
- padidėjęs ašarojimas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas, dilgčiojimas ir vėmimas;
- viduriavimas;
- sausumas, paveikiantis akis, lūpas, burną ir odą;
- rėmuo;
- plaukų spalvos pasikeitimas;
- išbėrimas;
- patinimas (pvz., pėdų, kulkšnių, veido, akių, sąnarių);
- nuovargis;
- kraujo tyrimai, rodantys raudonųjų kraujo ląstelių (anemija) ir baltųjų kraujo ląstelių sumažėjimą;
- kraujo tyrimai, rodantys padidėjusį kepenų apkrovimą ir didelį bilirubino – medžiagos, kurią gamina kepenys – kiekį;

Dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- akių paraudimas arba skausmas, neryškus matymas;
- dehidratacija;
- mažas albumino kiekis kraujyje;
- depresija;
- nerimas;
- sunkumas užmigti (nemiga);
- kraujavimas Jūsų smegenyse;
- sumažėjęs jutimas, tirpimas, dilgčiojimas arba padidėjęs jautrumas rankų ir kojų skausmams;
- silpnumas arba neįprastas mieguistumas;
- kalbos sutrikimas arba pakimęs balsas;
- judėjimo sutrikimas;
- galvos skausmas;
- drebulys;
- kraujavimas iš akių;
- padidėjęs jautrumas šviesai;
- kraujospūdžio padidėjimas;
- dusulys;
- nosies užgulimas;
- kosulys, įskaitant kosulį su gleivėmis;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- padidėjęs skysčių kiekis pilvo ertmėje;
- vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas (dujos);
- sunkumas ryti;

- skausminga burna, lūpos arba liežuvis, pienligė;
- padidėjusi seilių gamyba;
- raudona ar niežtinti oda;
- odos spalvos pasikeitimas;
- plaukų slinkimas;
- skausmas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- karščiavimas arba bendras diskomforto jausmas;
- Jūsų širdies elektrinio aktyvumo pokyčiai;
- svorio padidėjimas arba sumažėjimas;
- kraujo tyrimai, rodantys trombocitų kiekio sumažėjimą, dažnai susijusį su mėlynėmis arba kraujavimu;
- kraujo tyrimai, rodantys pakitusį kraujo mineralų kiekį;
- kraujo tyrimai, rodantys pablogėjusį inkstų veikimą;
- kraujo tyrimai, rodantys padidėjusį raumenų irimą;

Nedažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- naviko kraujavimas;
- skysčių susikaupimas aplink širdį;
- kepenų kraujavimas.

Kitas galimas AdvSM sergančių pacientų patiriamas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pakitęs skonis;
- atminties praradimas, atminties pokyčiai arba sumišimas (poveikis kognityvinei funkcijai);
- viduriavimas;
- pykinimas, dilgčiojimas ir vėmimas;
- plaukų spalvos pasikeitimas;
- patinimas (pvz., pėdų, kulkšnių, veido, akių, sąnarių);
- nuovargis;
- kraujo tyrimai, rodantys trombocitų skaičiaus sumažėjimą, dažnai susijusį su mėlynėmis arba kraujavimu;
- kraujo tyrimai, rodantys raudonųjų kraujo ląstelių (anemija) ir baltųjų kraujo ląstelių sumažėjimą.

Dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- svaigulys;
- sumažėjęs jutimas, tirpimas, dilgčiojimas arba padidėjęs jautrumas rankų ir kojų skausmams;
- kraujavimas Jūsų smegenyse;
- padidėjęs ašarojimas;
- kraujavimas iš nosies;
- dusulys;
- rėmuo;
- padidėjęs skysčių kiekis pilvo ertmėje;
- sausumas, paveikiantis akis, lūpas, burną ir odą;
- vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas (dujos);
- pilvo skausmas;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- išbėrimas;
- plaukų slinkimas;
- skausmas;
- svorio padidėjimas;
- Jūsų širdies elektrinio aktyvumo pokyčiai;
- mėlynės;
- kraujo tyrimai, rodantys padidėjusį kepenų apkrovimą ir didelį bilirubino – medžiagos, kurią gamina kepenys – kiekį.

Nedažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- skysčių susikaupimas aplink širdį;
- raudona ar niežtinti oda
- kraujo tyrimai, rodantys pablogėjusį inkstų veikimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti AYVAKYT

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir išorinės dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus, kad buteliukas pažeistas arba yra bandymo atplėšti požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

AYVAKYT sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra avapritinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg avapritinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra (žr. 2 skyrių „AYVAKYT sudėtyje yra natrio“):
 - Tabletės šerdyje yra: mikrokristalinės celiuliozės, kopovidono, kroskarmeliozės natrio druskos ir magnio stearato.
 - Tabletės plėvelėje yra: talko, makrogolio 3350, polivinilo alkoholio ir titano dioksido (E171).
 - Užrašų rašale yra: šelako glazūros 45 % (20 % esterinto) etanolyje, brilliantinio mėlynojo FCF (E133), titano dioksido (E171), juodojo geležies oksido (E172) ir propilenglikolio.

AYVAKYT išvaizda ir kiekis pakuotėje

AYVAKYT 100 mg plėvele dengtos tabletės yra apskritos 9 mm skersmens baltos tabletės, kurių vienoje pusėje mėlynos spalvos rašalu išspausdinta „BLU“, kitoje pusėje – „100“.

AYVAKYT tiekiamas buteliukais po 30 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Sausiklio indelį laikykite buteliuke.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien, България, Česká

Ελλάδα, Κύπρος

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) Swixx Biopharma S.M.S.A.
Tηλ: +30 214 444 9670
Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
El. paštas MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

AYVAKYT 200 mg plėvele dengtos tabletės avapritinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra AYVAKYT ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant AYVAKYT
3. Kaip vartoti AYVAKYT
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti AYVAKYT
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra AYVAKYT ir kam jis vartojamas

Kas yra AYVAKYT

AYVAKYT yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos avapritinibo.

Kam AYVAKYT vartojamas

AYVAKYT skirtas vartoti suaugusiems gydant:

- tam tikro tipo virškinamojo trakto vėžį, vadinamą virškinimo trakto stromos naviku (GIST), kai jo negalima gydyti chirurgine operacija (nerezekuotinas) arba jis yra išplitęs į kitas kūno dalis (metastazavęs) ir kai jis turi specifinę mutaciją (D842V) gene, atsakingame už alfa tipo trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptoriaus (PDGFRA) baltymų kinazės susidarymą;
 - agresyvią sisteminę mastocitozę (ASM), sisteminę mastocitozę su susijusiu hematologiniu naviku (SM-SHN) arba mastocitų leukemiją (MCL) po bent vienos sisteminės terapijos. Tai sutrikimai, kai organizmas gamina per daug putliųjų ląstelių – tam tikros rūšies baltųjų kraujo kūnelių. Simptomai atsiranda, kai per daug putliųjų ląstelių patenka į įvairius Jūsų kūno organus, tokius kaip kepenys, kaulų čiulpai ar blužnis. Šios putliosios ląstelės taip pat išskiria tokias medžiagas kaip histaminas, kurios sukelia įvairius bendruosius simptomus, kuriuos galbūt patiriate, taip pat pažeidžia susijusius organus.
- ASM, SM-SHN ir MCL bendrai vadinamos išplitusia sistetine mastocitoze (AdvSM).

Kaip veikia AYVAKYT

AYVAKYT slopina baltymų grupės, vadinamos kinazėmis, aktyvumą. Putliosios ląstelės AdvSM sergančių pacientų organizme arba vėžį sudarančios ląstelės paprastai turi pokyčių (mutacijų) genuose, koduojančiuose specifinių kinazių, susijusių su šių ląstelių augimu ir plitimu, gamybą. Šis vaistas yra skirtas gydyti GIST, turinčius specifinę mutaciją (D842V) gene, atsakingame už kinazės, vadinamos alfa tipo trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptorių (PDGFRA), susidarymą.

Jei turite klausimų apie AYVAKYT veikimą arba kodėl šis vaistas buvo paskirtas Jums, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant AYVAKYT

AYVAKYT vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija avapritinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti AYVAKYT:

- **jeigu jus kamuoja kraujagyslių aneurizma** (kraujagyslių sienelių išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba **patyrėte kraujavimą smegenyse** per praėjusius metus;
- **jeigu Jūsų trombocitų skaičius mažas**;
- **jeigu vartojate kraują skystinančių vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo, pvz., varfarino ar fenprokumono.**

Specialios atsargumo priemonės vartojant šį vaistą:

- Gali atsirasti tokių simptomų kaip **stiprus galvos skausmas, regėjimo problemos, stiprus mieguistumas ar stiprus silpnumas vienoje kūno pusėje (kraujavimo Jūsų smegenyse požymiai)**. Jeigu jie atsiranda, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir laikinai nutraukite gydymą. Prieš pradėdant AdvSM sergančių pacientų gydymą, gydytojas įvertins trombocitų skaičių ir pagal poreikį jį stebės gydymo avapritinibu metu.
- Gydymas šiuo vaistu gali sukelti **didesnę kraujavimo riziką**. Avapritinibas gali sukelti virškinimo sistemos, pavyzdžiui, skrandžio, tiesiosios žarnos ar žarnyno kraujavimą. Be to, GIST turintiems pacientams avapritinibas gali sukelti kepenų kraujavimą, taip pat naviko kraujavimą. Pasakykite gydytojui, jei buvo ar yra kokių nors kraujavimo problemų. Prieš Jums pradėdant vartoti avapritinibą, gydytojas gali nuspręsti atlikti kraujo tyrimus. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė šie simptomai: kraujas išmatose arba juodos išmatos, skrandžio skausmas, kosulys / vėmimas krauju.
- Jūs taip pat galite patirti **atminties netekimą, atminties pokyčių arba sumišimą (poveikio kognityvinei funkcijai požymiai)**. Avapritinibas kartais gali pakeisti Jūsų mąstyseną ir informacijos įsiminimą. Kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė šie simptomai, arba jei šeimos narys, globėjas ar kitas Jus pažįstantis žmogus, pastebi, kad pamirštate ar susipainiojote.
- Gydymo šiuo vaistu metu nedelsdami pasakykite gydytojui, **jeigu labai greitai priaugate svorio, atsiranda veido ar galūnių patinimas, sunku kvėpuoti ar kamuoja dusulys**. Dėl šio vaisto Jūsų kūnas gali sulaukyti vandenį (stiprus skysčių kaupimasis).
- Avapritinibas gali sukelti **širdies ritmo sutrikimų**. Jums gydantis avapritinibu gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įvertintų šias problemas. Pasakykite gydytojui, jei vartodami šio vaisto jaučiate svaigulį, alpimą ar nenormalų širdies plakimą.
- Jūs galite patirti **sunkių skrandžio ir žarnyno sutrikimų (viduriavimą, pykinimą ir vėmimą)**. Pajutę šiuos simptomus, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami šį vaistą galite tapti **jautresni saulei**. Svarbu dengti saulei atviras odos vietas ir naudoti apsauginius kremus, kurių yra aukštas apsaugos nuo saulės faktorius (SPF).

Jums vartojant avapritinibą gydytojas paprašys atlikti reguliarius kraujo tyrimus. Jūs taip pat būsite reguliariai sveriami.

Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.

Vaikams ir paaugliams

AYVAKYT poveikis vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams netirtas. Neduokite vaisto vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir AYVAKYT

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. AYVAKYT gali daryti įtaką kitų vaistų veikimui, o kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką šio vaisto veikimui.

Prieš vartojant AYVAKYT pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:

Šie vaistai gali stiprinti avapritinibo poveikį ir stiprinti jo šalutinį poveikį:

- bocepreviras – vartojamas hepatitui C gydyti;
- kobicistatas, indinaviras, lopinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, sakvinaviras – vartojami ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;
- klaritromicinas, eritromicinas, telitromicinas – vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti;
- itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas – vartojami sunkioms grybelinėms infekcijoms gydyti;
- konivaptanas – vartojamas mažam natrio kiekiui kraujyje padidinti (esant hiponatremijai).

Šie vaistai gali mažinti avapritinibo poveikį:

- rifampicinas – vartojamas tuberkuliozei (TB) ir kai kurioms kitoms bakterinėms infekcijoms gydyti;
- karbamazepinas, fenitoinas, fosfenitoinas, primidonas, fenobarbitalis – vartojami epilepsijai gydyti;
- jonažolė (*Hypericum perforatum*) – vaistažolė, vartojama depresijai gydyti;
- bozentanas – vartojamas aukštam kraujospūdžiui gydyti;
- efavirenas ir etravirinas – vartojami ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;
- modafinilas – vartojamas miego sutrikimams gydyti;
- dabrafenibas – vartojamas tam tikroms vėžinėms ligoms gydyti;
- nafcilinas – vartojamas tam tikroms bakterinėms infekcijoms gydyti;
- deksametazonas – vartojamas uždegimui mažinti.

Šis vaistas gali pakenkti šių vaistų veiksmingumui arba sustiprinti jų šalutinį poveikį:

- alfentanilis – vartojamas skausmui kontroliuoti operacijų ir medicininių procedūrų metu;
- atazanaviras – vartojamas ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;
- midazolamas – vartojamas anestezijai, raminimui arba nerimui mažinti;
- simvastatinas – vartojamas padidintam cholesterolio kiekiui gydyti;
- sirolimuzas, takrolimuzas – vartojami persodinto organo atmetimo prevencijai.

Prieš vartojant bet kokio vaisto, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

AYVAKYT su maistu ir gėrimais

Gydymo AYVAKYT metu negalima gerti greipfrutų sulčių arba valgyti greipfrutų.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent tai neabejotinai būtina. Gydymo šiuo vaistu metu venkite pastoti, nes tai gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Gydytojas aptars su Jumis galimą AYVAKYT vartojimo riziką nėštumo metu.

Prieš pradėdamas gydymą šiuo vaistu, gydytojas gali patikrinti, ar esate ne nėščia.

Gydymo metu ir bent 6 savaites po gydymo moterys, kurios gali pastoti, turėtų naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Vyrų, kurių partnerės yra galinčios pastoti moterys, gydymo metu ir bent 2 savaites po gydymo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasikalbėkite su gydytoju apie Jums tinkamus veiksmingus kontracepcijos metodus.

Žindymas

Pasakykite gydytojui, jei žindote arba planuojate tai daryti. Nežinoma, ar AYVAKYT patenka į moterų pieną. Gydymo šiuo vaistu metu ir mažiausiai 2 savaites po paskutinės dozės, negalima žindyti. Pasitarkite su gydytoju, kaip geriausia tuo metu maitinti kūdikį.

Vaisingumas

AYVAKYT gali sukelti vaisingumo sutrikimų vyrams ir moterims. Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu nerimaujate dėl to.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

AYVAKYT gali sukelti simptomų, kenkiančių Jūsų gebėjimui susikaupti ir reaguoti (žr. 4 skyrių). Todėl AYVAKYT gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu jaučiate šį šalutinį poveikį, vairuodami automobilį arba valdydami mechanizmus būkite ypač atsargūs.

AYVAKYT sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti AYVAKYT

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokio stiprumo AYVAKYT vartoti

Rekomenduojama AYVAKYT dozė priklausys nuo Jūsų ligos – žr. toliau.

AYVAKYT tiekiamas skirtingo stiprumo tabletėmis. Galimas stiprumas – 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ir 300 mg. Gydytojas patars, kokio stiprumo ir kiek tablečių reikia vartoti:

GIST gydymas

Rekomenduojama dozė yra 300 mg. Ją reikia gerti vieną kartą per parą.

AdvSM gydymas

Rekomenduojama dozė yra 200 mg. Ją reikia gerti vieną kartą per parą.

Jeigu Jums yra kepenų funkcijos sutrikimų, gydytojas iš pradžių gali Jums skirti mažesnę AYVAKYT dozę.

Jei pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojas gali pakeisti dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti gydymą. Nekeiskite AYVAKYT dozės ir nenustokite vartoti, nebent tai nurodytų gydytojas.

AYVAKYT tabletę (-es) nurykite sveiką (-as), užsigerdami stikline vandens, tuščiu skrandžiu. Negalima valgyti mažiausiai 2 valandas prieš vartojant AYVAKYT ir bent 1 valandą po to.

Jeigu pavartoję AYVAKYT vemiate, nevartokite papildomos dozės. Kitą dozę suvartokite numatytu laiku.

Ką daryti pavartojus per didelę AYVAKYT dozę?

Jei netyčia išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami pasitarkite su gydytoju. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti AYVAKYT

Jeigu praleidžiate AYVAKYT dozę, o kita suplanuota vėliau kaip po 8 valandų, suvartokite praleistą dozę iškart, kai tik atsimenate. Kitą dozę vartokite įprastu metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę, jeigu tarp dozių yra mažiau kaip 8 valandos.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausias šalutinis poveikis

Tam tikras šalutinis poveikis gali būti rimtas. Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu pastebėsite kurį nors iš šių dalykų (taip pat žr. 2 skyrių):

- stiprus galvos skausmas, regėjimo problemos, stiprus mieguistumas ar stiprus silpnumas vienoje kūno pusėje (kraujavimo Jūsų smegenyse požymiai);
- atminties praradimas, atminties pokyčiai arba sumišimas (poveikio kognityvinei funkcijai požymiai).

Kitas galimas GIST turinčių pacientų patiriamas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- apetito sumažėjimas;
- atminties praradimas, atminties pokyčiai arba sumišimas (poveikis kognityvinei funkcijai);
- galvos svaigimas;
- pakitęs skonis;
- padidėjęs ašarojimas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas, dilgčiojimas ir vėmimas;
- viduriavimas;
- sausumas, paveikiantis akis, lūpas, burną ir odą;
- rėmuo;
- plaukų spalvos pasikeitimas;
- išbėrimas;
- patinimas (pvz., pėdų, kulkšnių, veido, akių, sąnarių);
- nuovargis;
- kraujo tyrimai, rodantys raudonųjų kraujo ląstelių (anemija) ir baltųjų kraujo ląstelių sumažėjimą;
- kraujo tyrimai, rodantys padidėjusį kepenų apkrovimą ir didelį bilirubino – medžiagos, kurią gamina kepenys – kiekį;

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- akių paraudimas arba skausmas, neryškus matymas;
- dehidratacija;
- mažas albumino kiekis kraujyje;
- depresija;
- nerimas;
- sunkumas užmigti (nemiga);
- kraujavimas Jūsų smegenyse;
- sumažėjęs jutimas, tirpimas, dilgčiojimas arba padidėjęs jautrumas rankų ir kojų skausmams;
- silpnumas arba neįprastas mieguistumas;
- kalbos sutrikimas arba pakimęs balsas;
- judėjimo sutrikimas;
- galvos skausmas;
- drebulys;
- kraujavimas iš akių;
- padidėjęs jautrumas šviesai;
- kraujospūdžio padidėjimas;
- dusulys;
- nosies užgulimas;
- kosulys, įskaitant kosulį su gleivėmis;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- padidėjęs skysčių kiekis pilvo ertmėje;
- vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas (dujos);
- sunkumas ryti;

- skausminga burna, lūpos arba liežuvis, pienligė;
- padidėjusi seilių gamyba;
- raudona ar niežtinti oda;
- odos spalvos pasikeitimas;
- plaukų slinkimas;
- skausmas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- karščiavimas arba bendras diskomforto jausmas;
- Jūsų širdies elektrinio aktyvumo pokyčiai;
- svorio padidėjimas arba sumažėjimas;
- kraujo tyrimai, rodantys trombocitų kiekio sumažėjimą, dažnai susijusį su mėlynėmis arba kraujavimu;
- kraujo tyrimai, rodantys pakitusį kraujo mineralų kiekį;
- kraujo tyrimai, rodantys pablogėjusį inkstų veikimą;
- kraujo tyrimai, rodantys padidėjusį raumenų irimą;

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- naviko kraujavimas;
- skysčių susikaupimas aplink širdį;
- kepenų kraujavimas
- kraujo tyrimai, rodantys pablogėjusį inkstų veikimą.

Kitas galimas AdvSM sergančių pacientų patiriamas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pakitęs skonis;
- atminties praradimas, atminties pokyčiai arba sumišimas (poveikis kognityvinei funkcijai);
- viduriavimas;
- pykinimas, dilgčiojimas ir vėmimas;
- plaukų spalvos pasikeitimas;
- patinimas (pvz., pėdų, kulkšnių, veido, akių, sąnarių);
- nuovargis;
- kraujo tyrimai, rodantys trombocitų skaičiaus sumažėjimą, dažnai susijusį su mėlynėmis arba kraujavimu;
- kraujo tyrimai, rodantys raudonųjų kraujo ląstelių (anemija) ir baltųjų kraujo ląstelių sumažėjimą.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- svaigulys;
- sumažėjęs jutimas, tirpimas, dilgčiojimas arba padidėjęs jautrumas rankų ir kojų skausmams;
- kraujavimas Jūsų smegenyse;
- padidėjęs ašarojimas;
- kraujavimas iš nosies;
- dusulys;
- rėmuo;
- padidėjęs skysčių kiekis pilvo ertmėje;
- sausumas, paveikiantis akis, lūpas, burną ir odą;
- vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas (dujos);
- pilvo skausmas;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- išbėrimas;
- plaukų slinkimas;
- skausmas;
- svorio padidėjimas;
- Jūsų širdies elektrinio aktyvumo pokyčiai;
- mėlynės;

- kraujo tyrimai, rodantys padidėjusį kepenų apkrovimą ir didelį bilirubino – medžiagos, kurią gamina kepenys – kiekį.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- skysčių susikaupimas aplink širdį;
- raudona ar niežtinti oda.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti AYVAKYT

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir išorinės dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus, kad buteliukas pažeistas arba yra bandymo atplėšti požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

AYVAKYT sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra avapritinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg avapritinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra (žr. 2 skyrių „AYVAKYT sudėtyje yra natrio“):
 - Tabletės šerdyje yra: mikrokristalinės celiuliozės, kopovidono, kroskarmeliozės natrio druskos ir magnio stearato.
 - Tabletės plėvelėje yra: talko, makrogolio 3350, polivinilo alkoholio ir titano dioksido (E171).
 - Užrašų rašale yra: šelako glazūros 45 % (20 % esterinto) etanolyje, briliantinio mėlynojo FCF (E133), titano dioksido (E171), juodojo geležies oksido (E172) ir propilenglikolio.

AYVAKYT išvaizda ir kiekis pakuotėje

AYVAKYT 200 mg plėvele dengtos tabletės yra ovalios 16 mm ilgio ir 8 mm pločio baltos tabletės, kurių vienoje pusėje mėlynos spalvos rašalu išspausdinta „BLU“, kitoje pusėje – „200“.

AYVAKYT tiekiamas buteliukais po 30 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Sausiklio indelį laikykite buteliuke.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

El. paštas MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Ελλάδα, Κύπρος

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

AYVAKYT 300 mg plėvele dengtos tabletės avapritinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra AYVAKYT ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant AYVAKYT
3. Kaip vartoti AYVAKYT
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti AYVAKYT
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra AYVAKYT ir kam jis vartojamas

Kas yra AYVAKYT

AYVAKYT yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos avapritinibo.

Kam AYVAKYT vartojamas

AYVAKYT skirtas vartoti suaugusiems gydant tam tikro tipo virškinamojo trakto vėžį, vadinamą virškinimo trakto stromos naviku (GIST), kai jo negalima gydyti chirurgine operacija (nerezekuotinas) arba jis yra išplitęs į kitas kūno dalis (metastazavęs) ir kai jis turi specifinę mutaciją (D842V) gene, atsakingame už alfa tipo trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptoriaus (PDGFRA) baltymų kinazės susidarymą.

Kaip veikia AYVAKYT

AYVAKYT slopina baltymų grupės, vadinamos kinazėmis, aktyvumą. Vėžį sudarančios ląstelės paprastai turi pokyčių (mutacijų) genuose, koduojančiuose specifinių kinazių, susijusių su šių ląstelių augimu ir plitimu, gamybą.

Jei turite klausimų apie AYVAKYT veikimą arba kodėl šis vaistas buvo paskirtas Jums, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant AYVAKYT

AYVAKYT vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija avapritinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti AYVAKYT:

- **jeigu Jus kamuoja kraujagyslių aneurizma** (kraujagyslių sienelių išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba **patyrėte kraujavimą smegenyse** per praėjusius metus;
- **jeigu vartojate kraują skystinančių vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo, pvz., varfarino ar fenprokumono.**

Specialios atsargumo priemonės vartojant šį vaistą:

- Gali atsirasti tokių simptomų kaip **stiprus galvos skausmas, regėjimo problemos, stiprus mieguistumas ar stiprus silpnumas vienoje kūno pusėje (kraujavimo Jūsų smegenyse požymiai)**. Jeigu jie atsiranda, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir laikinai nutraukite gydymą.
- Gydymas šiuo vaistu gali sukelti **didesnę kraujavimo riziką**. Avapritinibas gali sukelti virškinimo sistemos, pavyzdžiui, skrandžio, tiesiosios žarnos, žarnyno, kraujavimą. Be to, GIST turintiems pacientams avapritinibas gali sukelti kepenų kraujavimą, taip pat naviko kraujavimą. Pasakykite gydytojui, jei buvo ar yra kokių nors kraujavimo problemų. Prieš Jums pradėdant vartoti avapritinibą, gydytojas gali nuspręsti atlikti kraujo tyrimus. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė šie simptomai: kraujas išmatose arba juodos išmatos, skrandžio skausmas, kosulys / vėmimas krauju.
- Jūs taip pat galite patirti **atminties netekimą, atminties pokyčių arba sumišimą (poveikio kognityvinei funkcijai požymiai)**. Avapritinibas kartais gali pakeisti Jūsų mąstyseną ir informacijos įsiminimą. Kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė šie simptomai, arba jei šeimos narys, globėjas ar kitas Jus pažįstantis žmogus, pastebi, kad pamirštate ar susipainiojote.
- Gydymo šiuo vaistu metu nedelsdami pasakykite gydytojui, **jeigu labai greitai priaugate svorio, atsiranda veido ar galūnių patinimas, sunku kvėpuoti ar kamuoja dusulys**. Dėl šio vaisto Jūsų kūnas gali sulaikyti vandenį (stiprus skysčių kaupimasis).
- Avapritinibas gali sukelti **širdies ritmo sutrikimų**. Jums gydantis avapritinibu gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įvertintų šias problemas. Pasakykite gydytojui, jei vartodami šio vaisto jaučiate svaigulį, alpimą ar nenormalų širdies plakimą.
- Jūs galite patirti **sunkių skrandžio ir žarnyno sutrikimų (viduriavimą, pykinimą ir vėmimą)**. Pajutę šiuos simptomus, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami šį vaistą galite tapti **jautresni saulei**. Svarbu dengti saulei atviras odos vietas ir naudoti apsauginius kremus, kurių yra aukštas apsaugos nuo saulės faktorius (SPF).

Jums vartojant avapritinibą gydytojas paprašys atlikti reguliarius kraujo tyrimus. Jūs taip pat būsite reguliariai sveriami.

Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.

Vaikams ir paaugliams

AYVAKYT poveikis vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams netirtas. Neduokite vaisto vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir AYVAKYT

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. AYVAKYT gali daryti įtaką kitų vaistų veikimui, o kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką šio vaisto veikimui.

Prieš vartojant AYVAKYT pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:

Šie vaistai gali stiprinti avapritinibo poveikį ir stiprinti jo šalutinį poveikį:

- bocepreviras – vartojamas hepatitui C gydyti;
- kobicistatas, indinaviras, lopinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, sakvinaviras – vartojami ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;
- klaritromicinas, eritromicinas, telitromicinas – vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti;
- itakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas – vartojami sunkioms grybelinėms infekcijoms gydyti;
- konivaptanas – vartojamas mažam natrio kiekiui kraujyje padidinti (esant hiponatremijai).

Šie vaistai gali mažinti avapritinibo poveikį:

- rifampicinas – vartojamas tuberkuliozei (TB) ir kai kurioms kitoms bakterinėms infekcijoms gydyti;
- karbamazepinas, fenitoinas, fosfenitoinas, primidonas, fenobarbitalis – vartojami epilepsijai gydyti);
- jonažolė (*Hypericum perforatum*) – vaistažolė, vartojama depresijai gydyti;
- bozentanas – vartojamas aukštam kraujospūdžiui gydyti;
- efavirenas ir etravirinas – vartojami ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;
- modafinilas – vartojamas miego sutrikimams gydyti;
- dabrafenibas – vartojamas tam tikroms vėžinėms ligoms gydyti;
- nafcilinas – vartojamas tam tikroms bakterinėms infekcijoms gydyti;
- deksametazonas – vartojamas uždegimui mažinti.

Šis vaistas gali daryti įtaką šių vaistų veiksmingumui arba stiprinti jų šalutinį poveikį:

- alfentanilis – vartojamas skausmui kontroliuoti operacijų ir medicininių procedūrų metu;
- atazanaviras – vartojamas ŽIV infekcijai / AIDS gydyti;
- midazolamas – vartojamas anestzijai, raminimui arba nerimui mažinti;
- simvastatinas – vartojamas padidintam cholesterolio kiekiui gydyti;
- sirolimuzas, takrolimuzas – vartojami persodinto organo atmetimo prevencijai.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

AYVAKYT su maistu ir gėrimais

Gydymo AYVAKYT metu negalima gerti greipfrutų sulčių arba valgyti greipfrutų.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent tai neabejotinai būtina. Gydymo šiuo vaistu metu venkite pastoti, nes tai gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Gydytojas aptars su Jumis galimą AYVAKYT vartojimo riziką nėštumo metu.

Prieš pradėdamas gydymą šiuo vaistu, gydytojas gali patikrinti, ar esate ne nėščia.

Gydymo metu ir bent 6 savaites po gydymo moteris, kurios gali pastoti, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Vyras, kurių partnerės yra galinčios pastoti moteris, gydymo metu ir bent 2 savaites po gydymo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasikalbėkite su gydytoju apie Jums tinkamus veiksmingus kontracepcijos metodus.

Žindymas

Pasakykite gydytojui, jei žindote arba planuojate tai daryti. Nežinoma, ar AYVAKYT patenka į moterų pieną. Gydymo šiuo vaistu metu ir mažiausiai 2 savaites po paskutinės dozės, negalima žindyti. Pasitarkite su gydytoju, kaip geriausia tuo metu maitinti kūdikį.

Vaisingumas

AYVAKYT gali sukelti vaisingumo sutrikimų vyrams ir moterims. Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu nerimaujate dėl to.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

AYVAKYT gali sukelti simptomų, kenkiančių Jūsų gebėjimui susikaupti ir reaguoti (žr. 4 skyrių). Todėl AYVAKYT gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu jaučiate šį šalutinį poveikį, vairuodami automobilį arba valdydami mechanizmus būkite ypač atsargūs.

AYVAKYT sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti AYVAKYT

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokio stiprumo AYVAKYT vartoti

Rekomenduojama AYVAKYT dozė priklausys nuo Jūsų ligos – žr. toliau.

AYVAKYT tiekiamas skirtingo stiprumo tabletėmis. Galimas stiprumas – 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ir 300 mg. Gydytojas patars, kokio stiprumo ir kiek tablečių reikia vartoti:

GIST gydymas

Rekomenduojama dozė yra 300 mg. Ją reikia gerti vieną kartą per parą.

Jeigu Jums yra kepenų funkcijos sutrikimų, gydytojas iš pradžių gali Jums skirti mažesnę AYVAKYT dozę.

Jei pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojas gali pakeisti dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti gydymą. Nekeiskite AYVAKYT dozės ir nenustokite vartoti, nebent tai nurodytų gydytojas.

AYVAKYT tabletę (-es) nurykite sveiką (-as), užsigėrdami stikline vandens, tuščiu skrandžiu. Negalima valgyti mažiausiai 2 valandas prieš vartojant AYVAKYT ir bent 1 valandą po to.

Jeigu pavartoję AYVAKYT vemiate, nevartokite papildomos dozės. Kitą dozę suvartokite numatytu laiku.

Ką daryti pavartojus per didelę AYVAKYT dozę?

Jei netyčia išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami pasitarkite su gydytoju. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti AYVAKYT

Jeigu praleidžiate AYVAKYT dozę, o kita suplanuota vėliau kaip po 8 valandų, suvartokite praleistą dozę iškart, kai tik atsimenate. Kitą dozę vartokite įprastu metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę, jeigu tarp dozių yra mažiau kaip 8 valandos.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausias šalutinis poveikis

Tam tikras šalutinis poveikis gali būti rimtas. Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu pastebėsite kurį nors iš šių dalykų (taip pat žr. 2 skyrių):

- stiprus galvos skausmas, regėjimo problemos, stiprus mieguistumas ar stiprus silpnumas vienoje kūno pusėje (kraujavimo Jūsų smegenyse požymiai);
- atminties praradimas, atminties pokyčiai arba sumišimas (poveikio kognityvinei funkcijai požymiai).

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- apetito sumažėjimas;
- atminties praradimas, atminties pokyčiai arba sumišimas (poveikis kognityvinei funkcijai);
- galvos svaigimas;
- pakitęs skonis;
- padidėjęs ašarojimas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas, dilgčiojimas ir vėmimas;
- viduriavimas;

- sausumas, paveikiantis akis, lūpas, burną ir odą;
- rėmuo;
- plaukų spalvos pasikeitimas;
- išbėrimas;
- patinimas (pvz., pėdų, kulkšnių, veido, akių, sąnarių);
- nuovargis;
- kraujo tyrimai, rodantys raudonųjų kraujo ląstelių (anemija) ir baltųjų kraujo ląstelių sumažėjimą;
- kraujo tyrimai, rodantys padidėjusį kepenų apkrovimą ir didelį bilirubino – medžiagos, kurią gamina kepenys – kiekį;

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- akių paraudimas arba skausmas, neryškus matymas;
- dehidratacija;
- mažas albumino kiekis kraujyje;
- depresija;
- nerimas;
- sunkumas užmigti (nemiga);
- kraujavimas Jūsų smegenyse;
- sumažėjęs jutimas, tirpimas, dilgčiojimas arba padidėjęs jautrumas rankų ir kojų skausmams;
- silpnumas arba neįprastas mieguistumas;
- kalbos sutrikimas arba pakimęs balsas;
- judėjimo sutrikimas;
- galvos skausmas;
- drebulys;
- kraujavimas iš akių;
- padidėjęs jautrumas šviesai;
- kraujospūdžio padidėjimas;
- dusulys;
- nosies užgulimas;
- kosulys, įskaitant kosulį su gleivėmis;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- padidėjęs skysčių kiekis pilvo ertmėje;
- vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas (dujos);
- sunkumas ryti;
- skausminga burna, lūpos arba liežuvis, pienligė;
- padidėjusi seilių gamyba;
- raudona ar niežtinti oda;
- odos spalvos pasikeitimas;
- plaukų slinkimas;
- skausmas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- karščiavimas arba bendras diskomforto jausmas;
- Jūsų širdies elektrinio aktyvumo pokyčiai;
- svorio padidėjimas arba sumažėjimas;
- kraujo tyrimai, rodantys trombocitų kiekio sumažėjimą, dažnai susijusį su mėlynėmis arba kraujavimu;
- kraujo tyrimai, rodantys pakitusį kraujo mineralų kiekį;
- kraujo tyrimai, rodantys pablogėjusį inkstų veikimą;
- kraujo tyrimai, rodantys padidėjusį raumenų irimą;

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- naviko kraujavimas;
- skysčių susikaupimas aplink širdį;
- kepenų kraujavimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti AYVAKYT

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir išorinės dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus, kad buteliukas pažeistas arba yra bandymo atplėšti požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

AYVAKYT sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra avapritinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg avapritinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra (žr. 2 skyrių „AYVAKYT sudėtyje yra natrio“):
 - Tabletės šerdyje yra: mikrokristalinės celiuliozės, kopovidono, kroskarmeliozės natrio druskos ir magnio stearato.
 - Tabletės plėvelėje yra: talko, makrogolio 3350, polivinilo alkoholio ir titano dioksido (E171).
 - Užrašų rašale yra: šelako glazūros 45 % (20 % esterinto) etanolyje, briliantinio mėlynojo FCF (E133), titano dioksido (E171), juodojo geležies oksido (E172) ir propilenglikolio.

AYVAKYT išvaizda ir kiekis pakuotėje

AYVAKYT 300 mg plėvele dengtos tabletės yra ovalios 18 mm ilgio ir 9 mm pločio baltos tabletės, kurių vienoje pusėje mėlynos spalvos rašalu išspausdinta „BLU“, kitoje pusėje – „300“.

AYVAKYT tiekiamas buteliukais po 30 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Sausiklio indelį laikykite buteliuke.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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., NL
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
El. paštas MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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