

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott medicinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonal. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġidha dwar is-sigurtà. Il-professionisti tal-kura tas-sahha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

AYVAKYT 25 mg pilloli mikṣija b'rita
AYVAKYT 50 mg pilloli mikṣija b'rita
AYVAKYT 100 mg pilloli mikṣija b'rita
AYVAKYT 200 mg pilloli mikṣija b'rita
AYVAKYT 300 mg pilloli mikṣija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

AYVAKYT 25 mg pilloli mikṣija b'rita

Kull pillola mikṣija b'rita fiha 25 mg ta' avapritinib.

AYVAKYT 50 mg pilloli mikṣija b'rita

Kull pillola mikṣija b'rita fiha 50 mg ta' avapritinib.

AYVAKYT 100 mg pilloli mikṣija b'rita

Kull pillola mikṣija b'rita fiha 100 mg ta' avapritinib.

AYVAKYT 200 mg pilloli mikṣija b'rita

Kull pillola mikṣija b'rita fiha 200 mg ta' avapritinib.

AYVAKYT 300 mg pilloli mikṣija b'rita

Kull pillola mikṣija b'rita fiha 300 mg ta' avapritinib.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTKA

Pillola mikṣija b'rita.

AYVAKYT 25 mg pilloli mikṣija b'rita

Pillola mikṣija b'rita tonda, bajda b'dijametru ta' 5 mm, b'kitba mnaqqxa. Naħha waħda taqra "BLU" n-naħha l-oħra taqra "25".

AYVAKYT 50 mg pilloli mikṣija b'rita

Pillola mikṣija b'rita tonda, bajda b'dijametru ta' 6 mm, b'kitba mnaqqxa. Naħha waħda taqra "BLU" n-naħha l-oħra taqra "50".

AYVAKYT 100 mg pilloli mikṣija b'rita

Pillola mikṣija b'rita tonda, bajda b'dijametru ta' 9 mm, stampata b'linka blu "BLU" fuq naħha waħda u "100" fuq in-naħha l-oħra.

AYVAKYT 200 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ovali, bajda, b'tul ta' 16 mm u wiesgha 8 mm, stampata b'linka blu "BLU" fuq naħha waħda u "200" fuq in-naħha l-oħra.

AYVAKYT 300 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ovali, bajda, b'tul ta' 18 mm u wiesgha 9 mm, stampata b'linka blu "BLU" fuq naħha waħda u "300" fuq in-naħha l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tumur stromali gastrointestinali (GIST) li ma jistax jitneħħha jew metastatiku

AYVAKYT huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'tumuri stromali gastrointestinali li ma jistgħux jitneħħew jew metastatiki (GIST - gastrointestinal stromal tumours) li jgħorr l-mutazzjoni D842V tar-riċettur alfa tal-fattur ta' tkabbir derivat mill-plejtlits (PDGFRA - platelet-derived growth factor receptor alpha).

Mastocitoži sistemika avvanzata (AdvSM)

AYVAKYT huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'mastocitoži sistemika aggressiva (ASM), mastocitoži sistemika b'neoplażma ematologika assoċjata (SM-AHN) jew lewkimja taċ-ċellula mast (MCL), wara mill-inqas terapija sistemika waħda.

Mastocitoži sistemika indolenti (ISM)

AYVAKT huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'mastocitoži sistemika indolenti (ISM - indolent systemic mastocytosis) b'sintomi moderati sa severi li huma kkontrollati b'mod inadegwat fuq trattament sintomatiku (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn professjonist tal-kura tas-saħħha b'esperjenza fid-dijanjosi u t-trattament ta' kundizzjonijiet li avapritinib huwa indikat għalihom (ara sezzjoni 4.1).

Pożoloġija

GIST li ma jistax jitneħħha jew metastatiku

Għal GIST, id-doża inizjali rakkomandata ta' avapritinib hija 300 mg mill-ħalq darba kuljum, fuq stonku vojt (ara Metodu ta' kif għandu jingħata).

It-trattament għandu jitkompla sakemm isseħħ progressjoni tal-marda jew tossiċċità mhux aċċettabbli.

L-għażla tal-pazjent għat-trattament ta' GIST li ma jistax jitneħħha jew metastatiku li fih il-mutazzjoni PDGFRA D842V għandha tkun ibbażata fuq metodu ta' t-testjar ivvalidat.

L-użu fl-istess hin ta' avapritinib ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess hin ma' inibitur moderat ta' CYP3A ma jistax jiġi evitat, id-doża inizjali ta' avapritinib għandha titnaqqas minn 300 mg mill-ħalq darba kuljum għal 100 mg mill-ħalq darba kuljum (ara sezzjoni 4.5).

Mastocitoži sistemika avvanzata

Għal AdvSM, id-doża tal-bidu rakkomandata ta' avapritinib hija ta' 200 mg mill-ħalq darba kuljum, fuq stonku vojt (ara Metodu ta' kif għandu jingħata). Din id-doża ta' 200 mg darba kuljum hija wkoll id-doża massima rakkomandata li m'għandhiex tinqabeż minn pazjenti b'AdvSM. It-trattament għandu jitkompla sakemm isseħħ progressjoni tal-marda jew tossiċċità mhux aċċettabbli.

It-trattament b'avapritinib mhux rakkomandat f'pazjenti b'għadd ta' pjastrini ta' < 50 x 10⁹/L (ara Tabella 2 u sezzjoni 4.4).

L-užu fl-istess hin ta' avapritinib ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A għandu jiġi evitat. Jekk l-užu fl-istess hin ma' inibitur moderat ta' CYP3A ma jistax jiġi evitat, id-doża tal-bidu ta' avapritinib għandha titnaqqas minn 200 mg għal 50 mg mill-ħalq darba kuljum (ara sezzjoni 4.5).

Mastocitozi sistemika indolenti

Għal ISM, id-doża rakkodata ta' avapritinib hija 25 mg mill-ħalq darba kuljum, fuq stonku vojt (ara Metodu ta' kif għandu jingħata). Din id-doża ta' 25 mg darba kuljum hija wkoll id-doża massima rakkodata li m'għandhiex tinqabeż minn pazjenti b'ISM. It-trattament ta' ISM għandu jitkompli sakemm isseħħ progressjoni tal-marda jew tossiċċità mhux accċettabbli.

L-užu fl-istess hin ta' avapritinib ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A jrid jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Modifikasi fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Irrispettivament mill-indikazzjoni, tista' tiġi kkunsidrata interruzzjoni tat-trattament bi jew mingħajr tnaqqis fid-doża sabiex jiġu mmaniġġati reazzjonijiet avversi abbażi tas-severità u l-preżentazzjoni klinika.

Id-doża għandha tkun aġġustata kif rakkodata, abbażi tas-sigurtà u t-tollerabilità.

It-naqqis fid-doża u l-modifikasi għal reazzjonijiet avversi huma rrakkodata f'pazjenti b'GIST, AdvSM jew ISM u huma pprovduti f'Tabelli 1 u 2.

Tabella 1. Tnaqqis fid-doża rakkodata għal AYVAKYT għal reazzjonijiet avversi

Tnaqqis fid-doża	GIST (doża tal-bidu ta' 300 mg)	AdvSM (doża tal-bidu ta' 200 mg)	ISM (doża tal-bidu ta' 25 mg)*
L-ewwel	200 mg darba kuljum	100 mg darba kuljum	25 mg darba kull jumejn
It-tieni	100 mg darba kuljum	50 mg darba kuljum	-
It-tielet	-	25 mg darba kuljum	-

* Pazjenti b'ISM li jkunu jeħtieġu tnaqqis fid-doża taħt 25 mg darba kull jumejn iridu jwaqqfu t-trattament.

Tabella 2. Modifikasi fid-doża rakkodata għal AYVAKYT għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Severità*	Modifikasi fid-doża
Pazjenti b'GIST, AdvSM jew ISM		
Emorragija intrakranjali (ara sezzjoni 4.4)	Il-Gradi Kollha	Waqqaf AYVAKYT b'mod permanenti.
Effetti konjittivi** (ara sezzjoni 4.4)	Grad 1	Kompli bl-istess doża, naqqas id-doża jew interrompi sakemm ikun hemm titjib għal-lin ja bażi jew fejqan. Ibda mill-ġdid bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa.
	Grad 2 jew Grad 3	Interrompi t-terapija sakemm ikun hemm titjib għal-lin ja bażi, Grad 1, jew fejqan. Ibda mill-ġdid bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa.

	Grad 4	Waqqaf AYVAKYT b'mod permanenti.
Reazzjonijiet avversi oħrajn (ara wkoll sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.8)	Grad 3 jew Grad 4	Interrompi t-terapija sakemm tilhaq Grad 2 jew inqas. Ibda mill-ġdid bl-istess doža jew b'doža mnaqqsa, jekk ikun hemm bżonn.
Pazjenti b'AdvSM		
Tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.4)	Inqas minn $50 \times 10^9/L$	Interrompi d-dožagġ sakemm l-ġħadd tal-pjastrini jkun ta' $\geq 50 \times 10^9/L$, imbagħad kompli b'doža mnaqqsa (ara Tabella 1). Jekk l-ġħadd tal-pjastrini ma jirkuprax għal aktar minn $50 \times 10^9/L$, ikkunsidra appoġġ tal-pjastrini.

* Is-severità tar-reazzjonijiet avversi ggradati mill-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI - National Cancer Institute) għal Avvenimenti Avversi (CTCAE - Komuni Terminology Criteria for Adverse Events) veržjoni 4.03 u 5.0

** Reazzjonijiet avversi b'impatt fuq l-Attivitajiet tal-Hajja ta' Kuljum (ADLs - Activities of Daily Living) għal reazzjonijiet avversi ta' Grad 2 jew ogħla

Meta wieħed jinsa jieħu doža

Jekk tinqabeż doža ta' avapritinib, il-pazjent għandu jagħmel tajjeb għad-doža maqbūża sakemm id-doža skedata li jmiss tkun fi żmien 8 sīghat (ara Metodu ta' kif jingħata). Jekk id-doža ma tkunx ittieħdet mill-inqas 8 sīghat qabel id-doža li jmiss, allura dik id-doža għandha titħallha barra u l-pazjent għandu jerġa' jibda t-trattament bid-doža skedata li jmiss.

Jekk isehħ remettar wara li tittieħed doža ta' avapritinib, il-pazjent m'għandux jieħu doža addizzjonali iż-żda għandu jkompli bid-doža skedata li jmiss.

Popolazzjonijiet specjali

Anzjani

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doža għal pazjenti li jkollhom 65 sena u aktar (ara sezzjoni 5.2). Id-data klinika f'pazjenti b'ISM li għandhom 75 sena u aktar hija limitata (ara sezzjoni 5.1).

Indeboliment tal-fwied

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doža għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina totali fil-limitu ta' fuq tan-normal [ULN - upper limit of normal] u l-aspartate aminotransferase (AST)> ULN jew bilirubina totali akbar minn 1 sa 1.5 darbiet aktar mill-ULN u kwalunkwe AST) u indeboliment moderat tal-fwied (bilirubina totali > 1.5 sa 3.0 darbiet aktar mill-ULN u kwalunkwe AST). Hija rakkomandata doža tal-bidu modifikata ta' avapritinib għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C). Id-doža tal-bidu ta' avapritinib għandha titnaqqas minn 300 mg għal 200 mg mill-ħalq darba kuljum għal pazjenti b'AdvSM, u minn 25 mg mill-ħalq darba kuljum għal 25 mg mill-ħalq darba kull jumejn għal pazjenti b'ISM (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doža għal pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi (tnejhiha tal-kreatinina [CLcr - creatinine clearance] 30-89 mL/min stmatu minn Cockcroft-Gault). Avapritinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (CLcr 15-29 mL/min) jew marda tal-kliewi fl-istadju finali (CLcr <15 mL/min), għalhekk l-užu tiegħi f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew marda tal-kliewi fl-istadju finali ma jistax jiġi rrakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' AYVAKYT fit-tfal li għandhom minn 0 sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

AYVAKYT huwa għal użu orali.

Il-pilloli għandhom jittieħdu fuq stonku vojt mill-inqas siegħa qabel jew mill-inqas sagħtejn wara ikla (ara sezzjoni 5.2).

Il-pazjenti għandhom jibilgħu l-pilloli sħaħ ma' tazza ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenka fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu

Emorragiji

Avapritinib kien assocjat ma' incidenza akbar ta' reazzjonijiet avversi emorragici, inkluži reazzjonijiet avversi serji u severi, bhal emorragija gastrointestinali u emorragija intrakranjali, f'pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħħw jew metastatiku u AdvSM. Ir-reazzjonijiet avversi ta' emorragija gastrointestinali kien r-reazzjonijiet avversi ta' emorragija li ġew irrappurtati bl-aktar mod komuni waqt it-trattament b'avapritinib ta' pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħha jew metastatiku, filwaqt li seħħew ukoll emorragija tal-fwied u tat-tumur f'pazjenti b'GIST (ara sezzjoni 4.8).

Il-monitoraġġ ta' rutina tar-reazzjonijiet avversi emorragici f'pazjenti b'GIST jew AdvSM għandu jinkludi eżami fiziku. L-ghadd tad-demm, inkluž il-pjastrini, u l-parametri ta' koagulazzjoni għandhom jiġu mmonitorjati f'pazjenti b'GIST jew AdvSM, b'mod partikolari f'pazjenti b'kundizzjonijiet li jippredispunu għall-ħruġ ta' demm, u f'dawk ittrattati b'antikoagulant (eż-warfarina u phenprocoumon) jew prodotti mediciċinali konkomitanti oħra li jżidu r-riskju ta' ħruġ ta' demm.

Emorragiji intrakranjali

Seħħew reazzjonijiet avversi ta' emorragija intrakranjali f'pazjenti b'GIST jew AdvSM li rċivew avapritinib.

Qabel ma jinbeda avapritinib fi kwalunkwe doża, ir-riskju ta' emorragija intrakranjali għandu jitqies b'attenzjoni f'pazjenti b'riskju potenzjali akbar inkluž dawk bi storja ta' anewriżmu vaskulari, emorragija intrakranjali, inċident cerebrovaskulari fis-sena ta' qabel, użu fl-istess hin ta' antikoagulant jew tromboċitopenija.

Pazjenti li jesperjenzaw sinjali u sintomi newroloġici klinikament rilevanti (eż- uġiġħ ta' ras severa, problemi fil-vista, nghas, u/jew dghufija fokali) waqt it-trattament b'avapritinib għandhom jinterrompu d-dožaġġ ta' avapritinib u jinformaw lill-professionist tal-kura tas-saħħha tagħħom immedjatamente. Immaġni tal-moħħ permezz ta' immaġni b'rezonanza manjetika (MRI - magnetic resonance imaging) jew tomografija komputata (CT) tista' ssir fid-diskrezzjoni tat-tabib abbażi tas-severità u l-preżentazzjoni klinika.

Għal pazjenti b'emorragija intrakranjali osservata waqt it-trattament b'avapritinib fi kwalunkwe indikazzjoni, irrispettivament mill-grad ta' severità, avapritinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

GIST li ma jistax jitneħħha jew metastatiku

Ġew irrapportati reazzjonijiet avversi serji ta' emorragija intrakranjali f'pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħħha jew metastatiku li kienu qed jirċievu avapritinib (ara sezzjoni 4.8). Il-mekkaniżmu eżatt mhux magħruf.

M'hemm l-ebda esperjenza ta' studju kliniku bl-użu ta' avapritinib f'pazjenti b'metastasi fil-moħħ.

Mastoċitozi sistemika avvanzata

Ġew irrapportati reazzjonijiet avversi serji ta' emorragija intrakranjali f'pazjenti b'AdvSM li kienu qed jirċievu avapritinib (ara sezzjoni 4.8). Il-mekkaniżmu eżatt mhux magħruf. L-inċidenza ta' emorragija intrakranjali kienet ogħla f'pazjenti b'ghadd ta' pjastrini ta' $<50 \times 10^9/L$ u f'pazjenti b'doża tal-bidu ta' ≥ 300 mg.

Minħabba dan t'hawn fuq, għandu jsir l-ghadd ta' pjastrini qabel tinbeda t-terapija. Avapritinib mhux rakkomandat f'pazjenti b'ghadd ta' pjastrini ta' $<50 \times 10^9/L$. Wara l-bidu tat-trattament, l-ghadd ta' pjastrini għandu jsir kull ġimaginej għall-ewwel 8 ġimħat irrisspettivament mill-ġħadd ta' pjastrini fil-linjal baži. Wara 8 ġimħat ta' trattament, immonitorja l-ġħadd ta' pjastrini kull ġimaginej (jew aktar ta' spiss kif indikat klinikament) jekk il-valuri jkunu inqas minn $75 \times 10^9/L$, kull 4 ġimħat jekk il-valuri jkunu bejn 75 u $100 \times 10^9/L$, u kif indikat klinikament jekk il-valuri jkunu ikbar minn $100 \times 10^9/L$.

Immaniġġja l-ġħadd ta' pjastrini ta' $<50 \times 10^9/L$ billi tinterrompi avapritinib b'mod temporanju. Jista' jkun meħtieġ appoġġ tal-pjastrini u għandha tīgħi segwita l-modifika tad-doża rakkomandata f'Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2). It-tromboċitopenja ġeneralment kienet riversibbli billi avapritinib tnaqqas jew ġie interrott fl-istudji kliniči. Id-doża massima għall-pazjenti b'AdvSM m'għandhiex taqbeż 200 mg darba kuljum.

Effetti konjittivi

Effetti konjittivi, bħal indeboliment tal-memorja, disturb konjittiv, stat konfużjonali, u enċefalopatija, jistgħu jseħħu f'pazjenti li qed jirċievu avapritinib (ara sezzjoni 4.8). Il-mekkaniżmu tal-effetti konjittivi mhux magħruf.

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti b'GIST jew AdvSM jkunu sorveljati b'mod kliniku għal sinjali u sintomi ta' avvenimenti konjittivi bħal li wieħed jibda jinsa jew jibda jinsa aktar, konfużjoni, u/jew diffikultà b'funzjoni konjittiva. Il-pazjenti b'GIST jew AdvSM għandhom jinnotifikaw immedjatamente lill-professionist tal-kura tas-saħħha tagħħom jekk ikollhom sintomi konjittivi jew li jmorru għall-agħar.

Għal pazjenti b'GIST jew AdvSM b'effetti konjittivi osservati relatati mat-trattament b'avapritinib, għandha tīgħi segwita l-modifika fid-doża rakkomandata fit-Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2). Fi studji kliniči li saru f'pazjenti b'GIST u AdvSM, tnaqqis jew interruzzjonijiet fid-doża tejbu l-effetti konjittivi tal-Grad ≥ 2 meta mqabbla ma' ebda azzjoni.

F'pazjenti b'ISM, l-effetti konjittivi jistgħu jkunu wieħed mis-sintomi tal-marda. Pazjenti b'ISM għandhom jinnotifikaw lill-professionist tal-kura tas-saħħha tagħħom jekk ikollhom sintomi konjittivi godda jew li jmorru għall-agħar.

Żamma ta' fluwidu

Okkorrenzi ta' żamma ta' fluwidu, inklużi każijiet severi ta' edema lokalizzata (tal-wiċċ, periorbitali, edema periferali u/jew effużjoni tal-plewra) jew edemi ġeneralizzati, ġew irrapportati b'kategorija ta' frekwenza l-inqas komuni f'pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħħha jew metastatiku li jkunu qed jieħdu avapritinib. Edemi lokalizzati oħrajn (edema tal-laringi u/jew effużjoni tal-perikardju) ġew irrapportati bi frekwenza mhux komuni (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti b'AdvSM, ġew osservati edema lokalizzata (edema tal-wiċċ, periorbitali, periferali, pulmonari, effużjoni perikardjaka u/jew plewrali) jew edema ġeneralizzata, u axxite b'kategorija tal-

frekwenza ta' mill-inqas komuni (ara sezzjoni 4.8). Edemi lokalizzati oħra (edema laringeali) gew irappurtati b'mod mhux komuni/

Għalhekk, huwa rrakkomandat li l-pazjenti b'GIST jew AdvSM jiġu evalwati għal dawn ir-reazzjonijiet avversi inkluż valutazzjoni regolari tal-piż u sintomi respiratorji. Žieda mgħaqgħla mhux mistennija fil-piż jew sintomi respiratorji li jindikaw iż-żamma tal-fluwidu għandhom ikunu investigati bir-reqqa u għandhom jittieħdu miżuri ta' appoġġ u miżuri terapewtiċi xierqa, bħal dijuretiċi. Għal pazjenti b'GIST jew AdvSM li jkollhom axxite, huwa rakkomandat li tiġi evalwata l-etjologija tal-axxite.

F'pazjenti b'ISM, gew irappurtati edemi (periferali, fil-wiċċċ) lokalizzati b'kategorija ta' frekwenza ta' mill-inqas komuni (ara sezzjoni 4.8).

Titwil tal-intervall QT

It-titwil tal-intervall QT ġie osservat f'pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku u AdvSM ittrattati b'avapritinib fl-istudji kliniči (ara sezzjoni 4.8 u 5.1). It-titwil tal-intervall QT jista' jwassal għal riskju miżjud ta' arritmiji ventrikulari, inkluż Torsade de pointes.

Avapritinib għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'GIST jew AdvSM b'titwil tal-intervall QT magħruf jew li huma f'riskju ta' titwil tal-intervall QT (eż. minħabba prodotti mediciċinali konkomitanti, mard kardijaku li kien ježisti minn qabel, u/jew disturbi fl-elettroliti). L-ghoti fl-istess hin ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat minħabba r-riskju miżjud ta' reazzjonijiet avversi, inkluż titwil tal-QT u arritmiji relatati (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu fl-istess hin ta' inibituri moderati ta' CYP3A4 ma jistax jiġi evitat, ara sezzjoni 4.2 għall-istruzzjonijiet dwar il-modifika fid-doża.

F'pazjenti b'GIST jew AdvSM, għandhom jiġu kkunsidrati l-evalwazzjonijiet tal-intervall QT minn elettrokardjogramma (ECG) jekk avapritinib jittieħed fl-istess hin ma' prodotti mediciċinali li jistgħu jtawlu l-intervall QT.

F'pazjenti b'ISM, għandhom jiġu kkunsidrati l-evalwazzjonijiet tal-intervall QT permezz ta' ECG, b'mod partikolari f'pazjenti li għandhom fatturi konkorrenti li jistgħu jtawlu l-QT (eż. età, disturbi tar-ritmu tal-qalb li kienu ježisti minn qabel, ecc.).

Disturbi gastro-intestinali

Dijarea, nawsja u rimettar kienu l-aktar reazzjonijiet avversi gastro-intestinali irappurtati b'mod komuni f'pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku u AdvSM (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'GIST jew AdvSM li jkollhom dijarea, nawsja u rimettar għandhom jiġu evalwati biex jiġu eskluzi etjologiji relatati mal-mard. Il-kura ta' appoġġ għal reazzjonijiet avversi gastro-intestinali li jkunu jeħtieġ trattament tista' tinkludi prodotti mediciċinali bi propjetajiet antiemetiċi, kontra d-dijarea, u antaċċidi.

L-istatus ta' idratazzjoni ta' pazjenti b'GIST jew AdvSM li jkollhom reazzjonijiet avversi gastro-intestinali għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib u trattat skont il-prattika klinika standard.

Testijiet tal-laboratorju

It-trattament b'avapritinib f'pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku u AdvSM huwa assoċċiat ma' anemija, newtropenija u/jew tromboċitopenija. Ghadd shiħ ta' demm għandu jitwettaq fuq bażi regolari matul it-trattament b'avapritinib f'pazjenti b'GIST jew AdvSM. Ara wkoll emorragħi intrakranjali hawn fuq f'din is-sezzjoni u f'sezzjoni 4.8.

It-trattament b'avapritinib huwa assoċċjata f'pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku u AdvSM ma' żidiet fil-bilirubina u transaminases tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Il-funzjoni tal-fwied (transaminases u bilirubina) għandha tiġi mmonitorjata regolarment f'pazjenti b'GIST jew AdvSM li jkunu qed jirċievu avapritinib.

Inibituri u indutturi ta' CYP3A4

L-ghoti flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A għandu jiġi evitat minħabba li jista' jżid il-konċentrazzjoni fil-plažma ta' avapritinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

L-ghoti flimkien ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A għandu jiġi evitat minħabba li jista' jnaqqas il-konċentrazzjoni fil-plažma ta' avapritinib (ara sezzjoni 4.5).

Reazzjoni tas-sensittività għad-dawl

L-esponenti għax-xemx diretta għandu jiġi evitat jew imminimizzat minħabba r-riskju ta' fototossicità assoċjata ma' avapritinib. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jużaw miżuri bhal hwejjeg protettivi u krema ta' protezzjoni mix-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx (SPF - sun protection factor).

Sodium

Dan il-prodott medicinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Sustanzi attivi li jista' jkollhom effett fuq avapritinib

Inibituri qawwija u moderati ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ta' avapritinib ma' inibitur qawwi ta' CYP3A żied il-konċentrazzjonijiet ta' avapritinib fil-plažma u jista' jirriżulta f'reazzjonijiet avversi miżjudha. L-ghoti flimkien ta' itraconazole (200 mg darbejn kuljum f'Jum 1, segwiti minn 200 mg darba kuljum għal 13-il ġurnata) b'doża waħda ta' 200 mg ta' avapritinib f'Jum 4 f'individwi b'saħħithom żied l-avapritinib C_{max} minn 1.4 darbiet u AUC_{0-inf} b'4.2 darbiet, b'mod relativi għal doża ta' 200 mg ta' avapritinib mogħtija waħedha.

L-użu fl-istess hin ta' avapritinib ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A (bħal anti-fungali li jinkludu ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole; ċerti makrolidi bħalerythromycin, clarithromycin u telithromycin; sustanzi attivi biex jittrattaw infel-żejja tal-virus tal-immunodeficienza fil-bniedem/sindrome ta' immunodeficienza akkwistata (HIV/AIDS) bħal cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir u saquinavir; kif ukoll conivaptan għall-iponatrimija u boceprevir għat-trattament tal-epatite) inkluż il-grapefruit jew il-meraq tal-grapefruit għandu jiġi evitat. Jekk l-użu konkomitanti ma' inibitur moderat ta' CYP3A ma jistax jiġi evitat, id-doża inizjali ta' avapritinib għandha titnaqqas minn 300 mg għal 100 mg mill-ħalq darba kuljum għal pazjenti b'GIST u minn 200 mg għal 50 mg mill-ħalq darba kuljum għal pazjenti b'AdvSM. Għal pazjenti b'ISM, l-użu fl-istess hin ta' avapritinib ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A irid jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A

L-ghoti ta' avapritinib flimkien ma' induttur qawwi ta' CYP3A naqqas il-konċentrazzjonijiet ta' avapritinib fil-plažma u jista' jirriżulta fi tnaqqis fl-effikaċċja ta' avapritinib. L-ghoti flimkien ta' rifampicin (600 mg darba kuljum għal 18-il ġurnata) b'doża waħda ta' 400 mg ta' avapritinib f'Jum 9 f'individwi b'saħħithom naqqas is- C_{max} ta' avapritinib b'74% u l- AUC_{0-inf} b'92%, b'mod relativi għal doża ta' 400 mg ta' avapritinib mogħtija waħedha.

L-ghoti ta' avapritinib flimkien ma' indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A (eż. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, fosphenytoin, primidone, bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, dabrafenib, nafcillin jew *Hypericum perforatum*, magħruf ukoll bħala St. John's Wort) għandu jiġi evitat.

L-effett ta' avapritinib fuq sustanzi attivi oħra

Studji *in vitro* wrew li avapritinib huwa inibitur dirett ta' CYP3A u inibitur li jiddependi mill-ħin ta' CYP3A. Għalhekk, avapritinib jista' jkollu l-potenzjal li jžid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediciinali li jingħataw flimkien li huma substrati ta' CYP3A.

Studji *in vitro* indikaw li avapritinib huwa induttur ta' CYP3A. Għalhekk, avapritinib jista' jkollu l-potenzjal li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediciinali li jingħataw flimkien li huma substrati ta' CYP3A.

Għandha tīgħi eżercitata l-kawtela meta avapritinib jingħata flimkien ma' substrati ta' CYP3A b'indiċi terapewtiku dejjaq billi l-konċentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma jistgħu jinbidlu.

Avapritinib huwa inibitur ta' P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K, u BSEP *in vitro*. Għalhekk, avapritinib għandu l-potenzjal li jibdel il-konċentrazzjonijiet ta' substrati li jingħataw flimkien ta' dawn it-trasportaturi.

4.6 Fertility, tqala u treddiġħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom ikunu infurmati li avapritinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu (ara sezzjoni 5.3).

L-istatus tat-tqala ta' nisa b'potenzjal riproduttiv għandu jiġi vverifikat qabel ma jinbeda t-trattament b'AYVAKYT.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal 6 ġimħat wara l-aħħar doża ta' AYVAKYT. Irġiel bi šhab nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal ġimħtejn wara l-aħħar doża ta' AYVAKYT.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lill-professionist tal-kura tas-saħħha tagħhom immedjatamentej jekk jinqabdu tqal, jew jekk tkun issuspettata t-tqala, waqt li jkunu qed jieħdu AYVAKYT.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' avapritinib f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

AYVAKYT mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Jekk AYVAKYT jintuża waqt it-tqala jew jekk il-pazjenta tinqabad tqila waqt li tkun qed tieħu AYVAKYT, il-pazjenta għandha tingħata parir dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddiġħ

Mhux magħruf jekk avapritinib/metaboliti jiġu eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-trabi tat-tweliż/tfal żgħar mhux eskluz.

It-treddiġħ għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'AYVAKYT u għal ġimħtejnejn wara d-doża finali.

Fertility

M'hemm l-ebda dejta dwar l-effett ta' AYVAKYT fuq il-fertility tal-bniedem. Madankollu, abbaži ta' sejbiet mhux kliniči fl-annimali, il-fertility fl-irġiel u fin-nisa tista' tīgħi kompromessa mit-trattament b'avapritinib (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

AYVAKYT jista' jikkawża reazzjonijiet avversi bhal effetti konjittivi li jistgħu jinfluwenzaw il-hila biex issuq u thaddem magni.

Il-pazjenti għandhom ikunu konxji tal-potenzjal għal reazzjonijiet avversi li jaffettwaw il-kapaċità tagħhom li jikkonċentraw u jirreagixxu. Pazjenti li jesperjenzaw dawn l-effetti avversi għandhom joqogħdu attenti b'mod speċjali meta jsuqu karozza jew iħaddmu xi makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-baži tad-dejta tas-sigurtà jinkludi total ta' 585 pazjent b'GIST (id-dozi kollha), li minnhom 550 pazjent irċivew avapritinib b'doża inizjali ta' 300 mg jew 400 mg; 193 pazjent li ġew irreggistrati fi studji għal AdvSM (id-dozi kollha), li minnhom 126 pazjent irċivew avapritinib b'doża tal-bidu ta' 200 mg, u 246 pazjent b'ISM (doži ta' 25 mg – 100 mg), li minnhom 141 pazjent irċevew avapritinib bid-doża rakkodata ta' 25 mg f'Parti 2, il-parti kruċjali tal-istudju PIONEER (ara sezzjoni 5.1).

GIST li ma jistax jitneħħha jew metastatiku

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni ta' kull grad waqt it-trattament b'avapritinib b'doża tal-bidu ta' 300 mg jew 400 mg kienu nawsja (45%), għeja (40%), anemija (39%), edema periorbitali (33%), edema tal-wiċċ (27%), iperbilirubinemija (28%), dijarea (26%), rimettar (24%), edema periferali (23%), żieda fil-produzzjoni tad-dmugħ (22%), tnaqqis fl-apptit (21%) u indeboliment tal-memorja (20%).

Reazzjonijiet avversi serji seħħew fi 23% tal-pazjenti li kienu qed jircieuva avapritinib. L-iktar reazzjonijiet avversi serji komuni waqt it-trattament b'avapritinib kienu anemija (6%) u effużjoni tal-plewra (1%).

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni li jwasslu għat-twaqqif tat-trattament permanenti kienu għeja, enċefalopatja u emoragijsa intrakranjali (<1% kull wieħed). Reazzjonijiet avversi li jwasslu għal tnaqqis fid-doża kienu jinkludu anemija, għeja, tnaqqis fl-ghadd ta' newtrophili, żieda fil-bilirubina fid-demm, indeboliment tal-memorja, disturb konjittiv, edema periorbitali, nawsja u edema tal-wiċċ.

Mastoċitozi sistemika avvanzata

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni ta' kull grad waqt it-trattament b'avapritinib b'doża tal-bidu ta' 200 mg kienu edema periorbitali (38%), tromboċitopenja (37%), edema periferali (33%), u anemija (22%).

Seħħew reazzjonijiet avversi serji fi 12 % tal-pazjenti li kienu qed jircieuva avapritinib. L-iktar reazzjonijiet avversi serji komuni waqt it-trattament b'avapritinib kienu ematoma subdurali (2%), anemija (2%), u emoragijsa (2%).

F'pazjenti b'AdvSM ittrattati b'200 mg, 7.1 % kellhom reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif permanenti tat-trattament. F'żewġ pazjenti (1.6%), seħħet ematoma subdurali. Seħħew disturb konjittiv, burdata dipressa, dijarea, disturb fl-attenzjoni, tnaqqis fl-emoglobin, tibdil fil-kulur tax-xagħar, tnaqqis fil-libido, nawsja, newtropenja, menopawża qabel iż-żmien u tromboċitopenja f'pazjenta waħda (0.8 % kull wieħed). Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża kienu jinkludu tromboċitopenja, newtropenja, edema periorbitali, disturb konjittiv, edema periferali, tnaqqis fl-ghadd ta' pjastrini, tnaqqis fl-ghadd ta' newtrophili, anemija, astenija, għeja, artralgħa, żieda fil-fosfatażi alkalina tad-demm, żieda fil-bilirubina tad-demm, u tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demm.

Mastoċitozi sistemika indolenti

F'Parti 2 ta' PIONEER, ir-reazzjoni avversa l-aktar komuni matul it-trattament b'avapritinib bid-doża rakkodata ta' 25 mg kienet edema periferali (12%). B'mod globali, il-maġgoranza tar-reazzjonijiet avversi ta' edema rrappurtati kienu ta' Grad 1 (94% għal edema periferali, 90% għal edema tal-wiċċ); l-ebda waħda ma kienet ta' Grad ≥ 3 jew ma wasslet għat-twaqqif tat-trattament.

Ma seħħet l-ebda reazzjoni avversa serja jew reazzjoni avversa fatali f'141 pazjent li kienu qed jircieu avapritinib bid-doża rakkomandata ta' 25 mg f'Parti 2 ta' PIONEER. It-trattament gie mwaqqaf f'<1% tal-pazjenti li kienu qed jirċieu avapritinib minħabba reazzjonijiet avversi.

Lista f'tabbera tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati fi studji kliniči f'≥1% tal-pazjenti b'GIST huma elenkti hawn taħt (Tabella 3) minbarra r-reazzjonijiet avversi msemmija f'sezzjoni 4.4, li huma inkluži irrisspettivament mill-frekwenza, skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organji MedDRA u l-frekwenza. Għal pazjenti b'AdvSM, ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati fl-istudji kliniči fi ≥3% tal-pazjenti huma elenkti hawn taħt (Tabella 4). Għal pazjenti b'ISM, ir-reazzjonijiet avversi rrapportati f'Parti 2 tal-istudju PIONEER f'≥5% tal-pazjenti huma mniżzla f'Tabbera 5.

Il-frekwenzi huma definiti permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $<1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $<1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $<1/1,000$), rari ħafna ($<1/10,000$).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżzla bl-aktar serji l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi rrapportati fi studji kliniči f'pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku ttrattati b'avapritinib

Sistema tal-Klassifika tal-Organji / kategorija ta' frekwenza	Reazzjonijiet avversi	Il-gradi kollha %	Gradi ≥ 3 %
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Komuni	Konguntivite	2.0	-
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux spċifikati (inkluži česti u polipi)			
Mhux komuni	Emorragija ta' tumur	0.2	0.2
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika			
Komuni ħafna	Anemija Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli tad-demm bojod Tnaqqis fl-ghadd ta' newtrophili	39.6 14.0 15.8	20.4 3.1 8.9
Komuni	Tromboċitopenija Tnaqqis fl-ghadd tal-limfociti	8.4 4.7	0.9 2.2
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aplit	21.1	0.5
Komuni	Ipofosfatemija Ipokalemija Ipomanjesemija Iponatremija Deidratazzjoni Ipoalbuminemija ⁶ Ipokalċemija	8.9 6.0 3.8 1.3 1.8 2.4 2.2	2.5 0.9 0.4 0.7 0.5 - 0.4
Disturbi psikjatriċi			
Komuni	Stat ta' konfużjoni Depressjoni Ansjetà Nuqqas ta' rqad	4.7 4.2 1.8 3.8	0.5 0.4 - -
Disturbi fis-sistema nervuża			
Komuni ħafna	Indeboliment tal-memorja Disturb konoxxittiv Sturdament Effett tat-togħma	22.7 11.8 10.5 12.7	0.9 0.9 0.2 -
Komuni	Emorragija intrakranjali ¹ Indeboliment mentali ²	1.6 5.6	1.1 0.7

Sistema tal-Klassifika tal-Organji / kategorija ta' frekwenza	Reazzjonijiet avversi	Il-gradi kollha %	Gradi ≥ 3 %
	Newropatija periferali Ngħas Afasja Ipokinesija Uġiġħ ta' ras Disturb fil-bilanc Taħwid fid-diskors Rogħda	8.5 1.8 1.8 1.3 8.0 1.6 4.5 2.2	0.4 - - 0.2 0.2 - - 0.2
Mhux komuni	Enċefalopatija	0.9	0.5
Disturbi fl-ghajnejn			
Komuni ħafna	Žieda fil-produzzjoni tad-dmugħ	22.2	-
Komuni	Emorraġja okulari ³	1.1	-
	Vista mċajpra	2.9	-
	Emorragija konguntivali	2.4	-
	Fotofobia	1.6	-
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			
Komuni	Sturdament	2.4	-
Disturbi fil-qalb			
Mhux komuni	Effużjoni tal-perikardju	0.9	0.2
Disturbi vaskulari			
Komuni	Pressjoni għolja	3.3	1.1
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali			
Komuni	Hruġ ta' likwidu mill-plewra	6.0	0.9
	Dispnea	6.0	0.7
	Kongestjoni nażali	1.5	-
	Sogħla	2.2	-
Disturbi gastro-intestinali			
Komuni ħafna	Uġiġħ addominali	10.9	1.1
	Rimettar	24.2	0.7
	Dijarea	26.4	2.7
	Dardir	45.1	1.5
	Nixfa	10.9	0.2
	Marda tar-rifluss gastroesofagali	12.9	0.5
Komuni	Emorraġja gastrointestinali ⁴	2.2	1.6
	Axxite	7.5	1.3
	Stitikezza	5.8	-
	Disfagijsa	2.4	0.4
	Stomatite	2.4	-
	Gass	1.6	-
	Tnixxija eċċessiva ta' bżieq	1.5	-
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Komuni ħafna	Iperbilirubinimija	27.5	5.8
Mhux komuni	Emorraġja epatika	0.2	0.2
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
Komuni ħafna	Il-kulur tax-xagħar jinbidel	15.3	0.2
	Raxx	12.7	1.6
Komuni	Sindrome ta' eritrodiseſteſija palmar-plantar	1.3	-
	Reazzjoni tas-sensittivitā għad-dawl	1.1	-
	Ipopigmentazzjoni tal-ġilda	1.1	-
	Hakk	2.9	-
	Alopecja	9.6	-
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi			
Komuni	Majalġja	2.0	-

Sistema tal-Klassifika tal-Organji / kategorija ta' frekwenza	Reazzjonijiet avversi	Il-gradi kollha %	Gradi ≥ 3 %
	Artralgja Ugħiġi fid-dahar Spażmi tal-muskoli	1.8 1.1 1.6	- - -
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
Komuni	Hsara akuta tal-kliewi Żieda fil-kreatinina tad-demm Ematurja	2.0 4.4 1.1	0.9 - -
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Komuni ħafna	Edema ⁵ Għejja	70.2 39.6	4.7 5.3
Komuni	Astenija Deni Telqa Thoss il-bard	7.8 1.8 2.5 2.9	1.6 0.2 0.2 -
Investigazzjonijiet			
Komuni ħafna	Żieda fit-transaminases	12.4	0.9
Komuni	Titwil tal-QT fl-elettrokardjogramm Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm Tnaqqis fil-piż Żieda fil-piż Żieda fil-livell ta' lactate dehydrogenase fid-demm	2.0 3.3 7.5 4.7 1.3	0.2 0.4 0.2 - -

¹ Emorragja intrakranjali (inkluż Emorragja cerebrali, Emorragja intrakranjali, Ematoma subdurali, Ematoma cerebrali)

² Indeboliment mentali (inkluża Disturb fl-attenzjoni, Indeboliment mentali, Bidlief fl-istat mentali, Dimenċja)

³ Emorragja okulari (inkluż Emorragja tal-ghajnejn, Emorragja retinali, Emorragja vitruža)

⁴ Emorragja gastrointestinali (inkluż Emorragja gastrika, Emorragja gastrointestinali, Emorragja gastrointestinali fil-parti ta' fuq, Emorragja mir-rektum, Melaena)

⁵ Edema (inkluż Edema periorbitali, Edema periferali, Edema tal-wiċċ, Edema ta' tebqet il-ghajjn, Żamma ta' fluwidu, Edema generalizzata, Edema orbitali, Edema tal-ghajnejn, Edema, Nefha periferali, Nefha tal-wiċċ, Nefha tal-ghajnejn, Edema tal-kongunktivite, Edema tal-laringi, Edema lokalizzata, Nefha tax-xofftejn)

-: Ma għiet irrapportata l-ebda reazzjoni avversa bi Gradi ≥ 3

Mastoċitozi sistemika avvanzata

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi rrappurtati fi studji klinici f'pazjenti b'mastoċitozi sistemika avvanzata ttrattati b'avapritinib li jibda b'200 mg

Sistema tal-Klassifika tal-Organji / kategorija ta' frekwenza	Reazzjonijiet avversi	Il-gradi kollha %	Gradi ≥ 3 %
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika			
Komuni ħafna	Tromboċitopenja*	46.8	23.0
	Anemija*	23.0	11.9
	Newtropenja*	21.4	19.0
Komuni	Lewkopenja*	8.7	2.4
Disturbi psikjatriċi			
Komuni	Stat konfużjonali	1.6	-
Disturbi fis-sistema nervuža			
Komuni ħafna	Effett tat-togħma*	15.9	0.8

Sistema tal-Klassifika tal-Organji / kategorija ta' frekwenza	Reazzjonijiet avversi	Il-gradi kollha %	Gradi ≥ 3 %
	Disturb konjittiv	11.9	1.6
Komuni	Ugħiġi ta' ras	7.9	-
	Indeboliment tal-memorja*	5.6	-
	Sturdament	5.6	-
	Newropatija periferali ¹	4.8	-
	Emorraġja intrakranjali ²	2.4	0.8
	Disturbi fl-ghajnejn		
Komuni	Żieda fid-dmugħ	6.3	-
Disturbi fil-qalb			
Mħux komuni	Effużjoni perikardijaka	0.8	-
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
Komuni	Epistassi	5.6	-
	Effużjoni plewrali	2.4	-
Disturbi gastro-intestinali			
Komuni ħafna	Dijarea	14.3	1.6
	Nawsja	12.7	-
Komuni	Rimettar*	8.7	0.8
	Marda tar-refluss gastroesofagali*	4.8	-
	Axxite*	4.0	0.8
	Nixfa*	4.0	-
	Stitikezza	3.2	-
	Ugħiġi addominali*	3.2	-
	Emorraġja gastrointestinali ³	2.4	1.6
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Komuni	Iperbilirubinemija*	7.9	0.8
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
Komuni ħafna	Tibdil fil-kulur tax-xagħar	15.1	-
Komuni	Raxx*	7.9	0.8
	Alopecja	7.1	-
Mħux komuni	Reazzjoni ta' fotosensittività	0.8	-
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
Mħux komuni	Hsara akuta tal-kliewi*	0.8	-
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi			
Komuni	Artralgja	4.8	0.8
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Komuni ħafna	Edema ⁴	69.8	4.8
	Għejja*	18.3	2.4
Komuni	Ugħiġi	3.2	-
Investigazzjonijiet			
Komuni	Żieda fil-piż	6.3	-
	Żieda fil-fosfatażi alkalina tad-demm	4.8	1.6
	Żieda fit-transaminases*	4.8	-
	Titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma	1.6	0.8
Korriement, avvelnament u komplikazzjonijiet ta' xi procedura			
Komuni	Kontużjoni	3.2	-

¹Newropatija periferali (inkluż Paresteżija, Newropatija periferali, Ipoesteżija)

²Emorraġja intrakranjali (inkluż Emorraġja intrakranjali, Ematoma subdurali)

³Emorraġja gastrointestinali (Emorraġja gastrika, Emorraġja gastrointestinali, Melena)

⁴Edema (Edema periorbitali, Edema periferali, Edema tal-wiċċċ, Edema tal-kappell tal-ġħajnej, Żamma tal-fluwidu, Edema generalizzata, Edema, Nefha periferali, Nefha tal-wiċċċ, Nefha tal-ġħajnej, Edema konġuntivali, Edema laringeali, Edema lokalizzata)

*Tinkludi termini miġbura li jirrappreżentaw kunċetti medici simili.

-: l-ebda reazzjoni avversa rrappurtata

Mastočitoži sistemika indolenti

Tabella 5. Reazzjonijiet avversi rrappurtati fi studji kliniči f'pazjenti b'mastočitoži sistemika indolenti

Sistema tal-Klassifika tal-Organi/kategorija ta' frekwenza	Reazzjonijiet avversi	Avapritinib (25 mg darba kuljum) + L-Aqwa Kura ta' Appogg Il-gradi kollha%	Gradi ≥ 3 %
Disturbi psikjatriċi			
Komuni	Nuqqas ta' rqad	5.7	-
Disturbi vaskulari			
Komuni	Fwawar	9.2	1.4
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
Komuni	Reazzjoni tas-sensittivitāt għad-dawl	2.8	-
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Komuni hafna	Edema periferali ¹	12.1	-
Komuni	Edema fil-wiċċ	7.1	-
Investigazzjonijiet			
Komuni	Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	6.4	0.7

¹Edema periferali (inkluz edema periferali u nefha periferali)

-: l-ebda reazzjoni avversa rrappurtata

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Emorragija intrakranjali

GIST li ma jistax jitneħħha jew metastatiku

Emorragija intrakranjali seħħet f'10 (1.7%) mill-585 pazjent b'GIST (id-dozi kollha) u f'9 (1.6%) mill-550 pazjent b'GIST li rċewew avapritinib f'livell ta' doża inizjali ta' 300 mg jew 400 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Avvenimenti ta' emorragija intrakranjali (il-gradi kollha) seħħew f'medda ta' minn 8 ġimħat sa 84 ġimħa wara l-bidu ta' avapritinib, bi żmien medjan għall-bidu ta' 22 ġimħa. Iż-żmien medjan għat-titjib u l-fejqan kien ta' 25 ġimħa għall-emorragija intrakranjali ta' Grad ≥ 2 .

Mastočitoži sistemika avvanzata

Seħħet emorragija intrakranjali f'total (irrispettivament mill-kawżalità) ta' 4 (3.2%) mill-126 pazjent b'AdvSM li rċivew avapritinib b'doża tal-bidu ta' 200 mg darba kuljum irrispettivament mill-ġħadd ta' pjastrini qabel il-bidu tat-terapija. Fi 3 minn dawn l-4 pazjenti, l-avveniment tqies li huwa relatat ma' avapritinib (2.4%). Ir-riskju ta' avvenimenti ta' emorragija intrakranjali huwa oħla f'pazjenti b'ġħadd ta' pjastrini ta' $<50 \times 10^9/L$. Emorragija intrakranjali seħhet f'total (irrispettivament mill-kawżalità) ta' 3 (2.5%) mill-121 pazjent b'AdvSM li rċivew doża tal-bidu ta' 200 mg darba kuljum u kellhom ġħadd ta' pjastrini ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ qabel il-bidu ta' terapija (ara sezzjoni 4.4). Fi 2 mit-3 pazjenti, l-avveniment tqies relatat ma' avapritinib (1.7%). Minn 126 pazjent ittrattati bid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 200 mg darba kuljum, 5 kellhom ġħadd ta' pjastrini ta' $<50 \times 10^9/L$ qabel il-bidu tat-terapija, li minnhom pazjent wieħed esperienza emorragija intrakranjali.

Seħħew avvenimenti ta' emorragija intrakranjali (il-gradi kollha) f'medda ta' 12.0-il ġimħa sa 15.0-il ġimħa wara l-bidu ta' avapritinib, bi żmien medjan għall-bidu ta' 12.1 ġimħat.

Fi studji kliniči b' avapritinib, l-inċidenza ta' emorragija intrakranjali kienet oħla f'pazjenti li rċivew doża tal-bidu ta' ≥ 300 mg darba kuljum, meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew doża tal-bidu rakkomandata ta' 200 mg darba kuljum. Mill-50 pazjent li rċivew doża tal-bidu ta' ≥ 300 mg darba kuljum, 8 (16.0%) esperenzaw avvenimenti (irrispettivament mill-kawżalità) ta' fsada intrakranjali

irrispettivamente mill-*għadd* ta' pjastrini qabel il-bidu tat-terapija. F'6 mit-8 pazjenti, l-avvenimenti tqies relatati ma' avapritinib (12.0%). Minn dawn il-50 pazjent, 7 kellhom *għadd* ta' pjastrini ta' <50 x 10⁹/L qabel il-bidu tat-terapija, li minnhom 4 pazjenti esperenzaw emorragġija intrakranjali, li tqieset relatata ma' avapritinib fi 3 mill-4 kažijiet. Erba' mit-43 pazjent b'għadd ta' pjastrini ta' ≥50 x 10⁹/L qabel il-bidu tat-terapija esperenzaw emorragġija intrakranjali, li tqieset relatata ma' avapritinib fi 3 mill-4 kažijiet.

Avvenimenti fatali ta' emorragġija intrakranjali seħħew f'inqas minn 1 % tal-pazjenti b'AdvSM (id-doži kollha).

Id-doža massima għal pazjenti b'AdvSM m'għandhiex taqbeż 200 mg darba kuljum.

Mastocitozi sistemika indolenti

Ma ġiet irrappurtata l-ebda emorragġija intrakranjali f'141 pazjent b'ISM li kienu qed jirċievu 25 mg ta' avapritinib matul il-perjodu ta' 24 ġimgħa tal-Parti 2 tal-istudju PIONEER.

Effetti konjittivi

Jista' jseħħi spetru wiesa' ta' effetti konjittivi li generalment huma riversibbli (b'intervent) f'pazjenti li jkunu qed jirċievu avapritinib. L-effetti konjittivi gew ġestiti b'interruzzjoni fid-doža u/jew tnaqqis fid-doža, u 2.7 % wasslu għal twaqqif permanenti ta' trattament b'avapritinib f'pazjenti b'GIST u AdvSM.

GIST li ma jistax jitneħħha jew metastatiku

Seħħew effetti konjittivi f'194 (33%) tal-585 pazjent b'GIST (id-doži kollha) u f'182 (33%) tal-550 pazjent b'GIST li rċevel avapritinib f'doži inizjali ta' 300 jew 400 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.4.). Fil-pazjenti li kellhom avvenimenti (kwalunkwe grad), il-ħin medjan ghall-bidu kien ta' 8 ġimħat.

Il-maġġoranza tal-effetti konjittivi kienu ta' Grad 1, b'dawk ta' Grad ≥2 iseħħu fi 11% minn 550 pazjent. Fost il-pazjenti li kellhom effett konjittiv ta' Grad ≥2 (attivitàjet li jolqtu l-ħajja ta' kuljum) il-ħin medjan għat-titjib kien ta' 15-il ġimħa.

L-indeboliment tal-memorja seħħi f'20% tal-pazjenti, <1% ta' dawn l-avvenimenti kienu ta' Grad 3. Id-disturbi konjittivi seħħew fi 12% tal-pazjenti; <1% ta' dawn l-avvenimenti kienu ta' Grad 3. L-istat konfużjonali seħħi f'5% tal-pazjenti; <1% ta' dawn l-avvenimenti kienu ta' Grad 3. L-encefalopatija seħħet f'<1% tal-pazjenti; <1% ta' dawn l-avvenimenti kienu ta' Grad 3. Reazzjonijiet avversi serji ta' effetti konjittivi gew irrappurtati għal 9 minn 585 (1.5%) tal-pazjenti b'GIST (id-doži kollha), li minnhom 7 mill-550 (1.3%) pazjent gew osservati fil-grupp GIST li kienu qed jirċievu doža inizjali ta' jew 300 jew 400 mg darba kuljum.

B'mod generali, 1.3% tal-pazjenti kellhom bżonn twaqqif permanenti ta' avapritinib għal effett konjittiv.

L-effetti konjittivi seħħew f'37% tal-pazjenti ta' ≥65 sena li kienu qed jirċievu doža inizjali ta' 300 jew 400 mg darba kuljum.

Mastocitozi sistemika avvanzata

Seħħew effetti konjittivi f'51 (26%) mill-193 pazjnet b'AdvSM (id-doži kollha) u fi 23 (18%) mill-126 pazjent b'AdvSM li rċivew 51 (26%) b'doža tal-bidu ta' 200 mg (ara sezzjoni 4.4.). Fil-pazjenti b'AdvSM ittrattati b'doža tal-bidu ta' 200 mg li kellhom avvenimenti (kwalunwke grad), iż-żmien medjan ghall-bidu kien ta' 12-il ġimħat (medda: 0.1 ġimħat sa 108.1 ġimħat).

Il-biċċa l-kbira tal-effetti konjittivi kienu ta' Grad 1, bi Grad ≥2 li seħħi f'7 % mill-126 pazjent ittrattati b'doža tal-bidu ta' 200 mg. Fost il-pazjenti li esperenzaw effett konjittiv ta' Grad ≥2 (li jħalli impatt fuq l-attivitàjet tal-ħajja ta' kuljum), iż-żmien medjan għat-titjib kien ta' 6 ġimħat.

Għal pazjenti b'AdvSM ittrattati b'doža tal-bidu ta' 200 mg, seħħi disturb konjittiv fi 12 % tal-pazjenti, seħħi indeboliment tal-memorja f'6 % tal-pazjenti u seħħi stat konfużjonali fi 2 % tal-pazjenti. L-ebda wieħed minn dawn l-avvenimenti ma kien ta' Grad 4.

Reazzjonijiet avversi serji ta' effetti konjittivi gew irrappurtati għal 1 minn 193 (<1%) pazjent b'AdvSM (id-doži kollha), l-ebda waħda ma ġiet osservata fil-grupp ta' AdvSM li kien qed jirċievi doża tal-bidu ta' 200 mg darba kuljum.

B'mod ġenerali, 1.6 % tal-pazjenti b'AdvSM (id-doži kollha) kienu jehtiegu twaqqif permanenti ta' avapritinib għal reazzjoni avversa konjittiva, 8 % kienu jehtiegu interruzzjoni fid-doža u 9 % kienu jehtiegu tnaqqis fid-doža.

Seħħew effetti konjittivi f'20 % tal-pazjenti li kellhom ≥ 65 sena li kienu qed jirċievu doża tal-bidu ta' 200 mg darba kuljum.

Mastoċitozi sistemika indolenti

F'Parti 2 tal-istudju PIONEER, seħħew effetti konjittivi fi 2.8% tal-pazjenti b'ISM li rċevew 25 mg ta' avapritinib (ara sezzjoni 4.4); l-effetti konjittivi kollha kienu ta' Grad 1 jew 2. B'mod globali, l-ebda mill-pazjenti li rċevew avapritinib f'Parti 2 ta' PIONEER ma kienu jehtiegu twaqqif permanenti tat-trattament minħabba effetti konjittivi.

Reazzjonijiet avversi anafilattiċi

Mastoċitozi sistemika indolenti

L-anafilassi hija manifestazzjoni klinika komuni ta' ISM. F'Parti 2 tal-istudju PIONEER, il-pazjenti li rċevew 25 mg ta' avapritinib kellhom inqas episodji ta' anafilassi maż-żmien (5% matul il-perjodu ta' skrinjar ta' ~8 ġimġħat kontra 1% matul Parti 2).

Anzjani

GIST li ma jistax jtineħħa jew metastatiku

F'NAVIGATOR u VOYAGER (N=550) (ara sezzjoni 5.1), 39% tal-pazjenti kellhom 65 sena u aktar, u 9% kellhom 75 sena u aktar. Meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar (<65), kien hemm iktar pazjenti li kellhom ≥ 65 sena li rrappurtaw reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doža (55% kontra 45%) u twaqqif tad-doža (18% kontra 4%). It-tipi ta' reazzjonijiet avversi rrappurtati kienu simili irrispettivament mill-età. Pazjenti anzjani rrappurtaw aktar reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew ogħla meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar (63% kontra 50%).

Mastoċitozi sistemika avvanzata

F'pazjenti ttrattati b'200 mg f'EXPLORER u PATHFINDER (N=126) (ara sezzjoni 5.1), 63 % tal-pazjenti kelhom età ta' 65 sena jew aktar, u 21 % kelhom età ta' 75 sena u aktar. Meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar fl-età (<65), aktar pazjenti ta' ≥ 65 sena rrappurtaw reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doža (62% kontra 73%). Frazzjoni simili ta' pazjenti rrappurtaw reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif tad-doža (9% kontra 6%). It-tipi ta' reazzjonijiet avversi rrappurtati kienu simili irrispettivament mill-età. Pazjenti ikbar fl-età rrappurtaw aktar reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew ogħla (63.3%) meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar fl-età (53.2%).

Mastoċitozi sistemika indolenti

F'Parti 2 ta' PIONEER (N=141) (ara sezzjoni 5.1), 9 (6%) pazjenti kelhom 65 sena jew aktar, u pazjent wieħed (<1%) kelli 75 sena jew aktar. Ma ġie inkluż l-ebda pazjent li kelli aktar minn 84 sena. B'mod globali, ma ġiet osservata l-ebda differenza sinifikanti fis-sigurta bejn pazjenti ta' ≥ 65 sena u dawk ta' <65 sena.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doža eċċessiva

Sintomi

L-esperjenza b'kažijiet ta' doža eċċessiva rrappurtata fi studji kliniči b'avapritinib hija limitata. Id-doža massima ta' avapritinib studjata klinikament hija ta' 600 mg mill-ħalq darba kuljum. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'din id-doža kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà ta' 300 mg jew 400 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.8).

Immaniggjar

M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal doža eċċessiva ta' avapritinib. Fil-każ ta' doža eċċessiva ssuspettata, avapritinib għandu jiġi interrott u tiġi stabbilita kura ta' appoġġ. Abbaži tal-volum kbir ta' distribuzzjoni ta' avapritinib u irbit estensiv tal-proteina, huwa improbabbli li d-dijalisi tirriżulta fi tneħħija sinifikanti ta' avapritinib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastici, inibitur tal-proteina kinase, Kodiċi ATC: L01EX18.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Avapritinib huwa inibitur tal-kinase tat-Tip 1 li wera attività bijokimika *in vitro* fuq il-mutanti PDGFRA D842V u KIT D816V assoċjati mar-rezistenza għal imatinib, sunitinib u regorafenib b'konċentrazzjoni jiet inibitorji nofs massimi (IC_{50}) ta' 0.24 nM u 0.27 nM, rispettivament, u potenza akbar kontra mutanti KIT exon 11, KIT exon 11/17 u KIT exon 17 milli kontra l-enzima tat-tip selvaġġ KIT.

F'assagiċċi cellulari, avapritinib inibixxa l-awtofosforilazzjoni ta' KIT D816V u PDGFRA D842V b' IC_{50} ta' 4 nM u 30 nM, rispettivament. F'assagiċċi cellulari, avapritinib inibixxa l-proliferazzjoni f'linji taċ-ċelluli mutanti ta' KIT, inkluż linja taċ-ċelluli ta' mastoċitoma murina u linja taċ-ċelluli tal-lewkimja taċ-ċellula mast tal-bniedem. Avapritinib wera wkoll attività inibitorja ta' tkabbir f'mudell xenograft ta' mastoċitoma murina b'mutazzjoni KIT exon 17.

Effetti farmakodinamiċi

Potenzjal li jtawwal l-intervall QT

L-abilità ta' avapritinib biex itawwal l-intervall QT ġiet evalwata f'27 pazjent li nghataw avapritinib b'doži ta' 300/400 mg (1.33 drabi iktar mid-doža rakkodata ta' 300 mg għal pazjenti b'GIST, 12 sa 16-il darba aktar mid-doža rakkodata ta' 25 mg għal pazjenti b'ISM) darba kuljum fi studju open-label u ta' fergħa waħda li sar fuq pazjenti b'GIST. Il-bidla medja stmatu mil-linjal bażi fi QTcF kienet 6.55 ms (intervall ta' kunkfidenza ta' 90% [CI]: 1.80 sa 11.29) fis-C_{max} ta' 899 ng/mL tal-medja ġeometrika osservata fl-istat fiss (12.8-il darba oħla mill-medja ġeometrika tas-C_{max} ta' avapritinib fl-istat fiss b'doža ta' 25 mg darba kuljum f'pazjenti b'ISM). Ma ġie osservat l-ebda effett fuq ir-rata tal-qalb jew il-konduzzjoni tal-qalb (intervalli PR, QRS u RR).

Effikaċċja klinika u sigurtà

Studji kliniči f'GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku

L-effikaċċja u s-sigurtà ta' avapritinib ġiet evalwata fi studju kliniku multiċentru, b'fergħa waħda, open-label (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Pazjenti b'dijanjosi kkonfermata ta' GIST u status ta' prestazzjoni (PS - performance status) tal-Grupp tal-Onkologija Klinika tal-Lvant (ECOG - Eastern Clinical Oncology Group) ta' 0 sa 2 (58% u 3% tal-pazjenti kellhom l-istatus 1 u 2 ta' ECOG, rispettivament) gew inklużi fl-istudju. Total ta' 217-il pazjent irċivew doža inizjali ta' 300 mg jew 400 mg darba kuljum.

L-effikaċja ġiet evalwata fuq il-baži tar-rata ta' rispons ġeneral (ORR - overall response rate) skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons fit-Tumuri Solidi (RECIST - Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) v1.1 modifikati għal pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku (mRECIST v1.1) u skont kemm idu ir-rispons (DOR - duration of response), kif evalwati minn Reviżjoni Centrali Indipendenti tat-tib Blinded (BICR - Blinded Independent Central Review).

Barra minn hekk, total ta' 239 pazjent irċivew trattament b'avapritinib fid-doża inizjali rilevanti fi studju open-label fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali ta' fażi 3 li għadu għaddej (BLU-285-1303; VOYAGER), fejn il-PFS huwa l-punt aħħari primarju. Sitta u disghin pazjent addizzjonali rċivew avapritinib f'dan l-istudju wara l-progressjoni tal-marda fuq it-trattament ta' kontroll ta' regorafenib (crossover). Sal-aktar data limitu riċenti, id-9 ta' Marzu 2020, it-tul medjan tat-trattament kien 8.9 xhur f'pazjenti b'GIST li għandhom il-mutazzjoni PDGFRA D842V inkluži f'dan l-istudju, li jipprovdxi xi dejta komparattiva u prelminarja dwar is-sigurtà.

Mutazzjoni PDGFRA D842V

Total ta' 38 pazjent b'GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku li fih il-mutazzjoni PDGFRA D842V gew irregistrati u ttrattati b'avapritinib b'doża inizjali ta' 300 mg jew 400 mg darba kuljum. Fl-istudju NAVIGATOR, 71% tal-pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku li fih il-mutazzjoni PDGFRA D842V kellhom tnaqqis fid-doża għal 200 mg jew 100 mg darba kuljum matul il-kors tat-terapija. Iż-żmien medjan għat-tnaqqis tad-doża kien ta' 12-il ġimgħa. Il-pazjenti b'GIST kienu meħtieġa jkollhom marda li ma tistax titneħha jew metastatika u jkollhom mutazzjoni ddokumentata tal-PDGFR A D842V li tkun ġiet iddeterminata minn test dijanostiku disponibbli lokalment. Fit-12-il xahar, 27 pazjent kienu għadhom fuq avapritinib bi 22% jirċievu 300 mg darba kuljum, 37% jirċievu 200 mg darba kuljum u 41% jirċievu 100 mg darba kuljum.

Il-karatteristiċi demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda fil-linjal bażi kienu ta' età medjana ta' 64 sena (firxa: 29 sa 90 sena), 66% irġiel, 66% bojod, ECOG PS ta' 0-2 (61% u 5% tal-pazjenti kellhom status 1 u 2 ta' ECOG, rispettivament), 97% kellhom marda metastatika, l-akbar leż-żoni fil-mira kienet ta' > 5 cm għal 58%, 90% kellhom risezzjoni kirurġika minn qabel, u numru medjan ta' linji precedenti ta' inhibituri ta' tyrosine kinase ta' 1 (firxa: 0 sa 5).

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-istudju BLU-285-1101 (NAVIGATOR) għal pazjenti b'GIST li fih il-mutazzjoni PDGFRA D842V huma deskritt fil-qosor fit-Tabella 6. Id-dejta tirrappreżenta tul ta' żmien medjan ta' segwit ta' 26 xahar għall-pazjenti kollha b'mutazzjonijiet PDGFRA D842V li kienu ġajjin, il-medjan tal-OS ma ntlahaqx b'74% tal-pazjenti ġajjin. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 24 xahar. Kien osservat tnaqqis radjografiku fit-tumuri f'98% tal-pazjenti.

Tabella 6. Rizultati tal-effikaċja ghall-Mutazzjoni PDGFRA D842V f'pazjenti b'GIST (Studju NAVIGATOR)

Parametru tal-Effikaċja	N = 38
mRECIST 1.1 ORR¹, (%) (95% CI)	95 (82.3, 99.4)
CR	13
PR	82
DOR (xhur), medjan (CI)	22.1 (14.1, NE)

Taqṣiriet: CI = intervall ta' kunfidenza; CR = rispons shih; DOR = it-tul tar-rispons; mRECIST 1.1 = Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons fit-Tumuri Solidi v1.1 modifikati għal pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku; N = numru ta' pazjenti; NE = mhux stmat; ORR = rata ġeneral ta' rispons; PR = rispons parzjali

¹ L-ORR huwa definit bħala pazjenti li kisbu CR jew PR (CR + PR)

F'pazjenti b'GIST bil-mutazzjoni PDGFRA D842V, li kienu ttrattati b'doži inizjali ta' 300 jew 400 mg darba kuljum, l-ORR ibbažata fuq revižjoni tar-radjologija centrali skont il-kriterji mRECIST v1.1 kienet ta' 95%.

Ir-riżultati preliminari mill-istudju ta' faži 3 li hemm għaddej BLU-285-1303 (VOYAGER) f'sottokategorija ta' 13-il pazjent b'mutazzjonijiet ta' PDGFRA D842V, respons parpjali kien irrapurat fi 3 minn 7 fil-grupp ta' avapritinib (43% ORR) u l-ebda wiehed minn 6 pazjenti fil-grupp ta' regorafenib (0% ORR). Il-PFS medjana ma setgħetx tīgħi stmatu f'pazjenti b'mutazzjonijiet ta' PDGFRA D842V li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċieva avapritinib (95% CI: 9.7, NE) meta mqabbla ma' 4.5 xhur f'pazjenti li qed jirċieva regorafenib (95% CI: 1.7, NE).

Studji kliniči f'mastoċitozi sistemika avvanzata

L-effikaċja u s-sigurtà ta' avapritinib għiet ivvalutata fi studju multiċentru, ta' fergħa waħda, open-label, ta' Faži 2 BLU-285-2202 (PATHFINDER). Il-pazjenti eleġibbli kienu meħtieġa li jkollhom ECOG PS ta' 0 sa 3. Pazjenti b'AHNs ta' riskju għoli u għoli ħafna bħal AML jew MDS ta' riskju għoli, u tumuri malinno požittivi għall-kromożoma ta' Philadelphia gew esklużi. Medikazzjonijiet ta' kura paljattiva u ta' appoġġ kienu permessi. Il-popolazzjoni li setgħet tīgħi evalwata għar-rispons skont kriterji IWG-MRT-ECNM modifikati għiet aġġudikata minn kumitat centrali li jinkludi pazjenti b'dijanjoži ta' AdvSM, li kienu rċivew mill-inqas doża waħda ta' avapritinib, kellhom mill-inqas 2 valutazzjonijiet tal-mudullun wara l-linjal bażi u kienu ilhom fl-istudju għal mill-inqas 24 ġimgħa, jew kellhom viżta ta' tmiem l-istudju. Il-kejl tal-eżitu tal-effikaċja primarja kien l-ORR skont kriterji IWG-MRT-ECNM modifikati kif aġġudikati mill-kumitat centrali.

Mill-107 pazjenti rreġistrati fl-istudju, 67 pazjent irċivew mill-inqas terapija sistemika waħda preċedenti u ġew ittrattati b'doža tal-bidu ta' 200 mg mill-ħalq darba kuljum.

Il-valutazzjoni tal-punt tat-tmiem tal-effikaċja primarja kienet ibbażata fuq total ta' 47 pazjent b'AdvSM, li setgħu jiġu evalwati skont il-kriterji ta' respons IWG-MRT-ECNM modifikati, irregnistrati fl-istudju, li rċivew mill-inqas terapija sistemika preċedenti waħda u doža tal-bidu ta' 200 mg avapritinib darba kuljum b'78.7 % tal-pazjenti li kienu rċivew midostaurin preċedenti, 17.0 % cladribine preċedenti, 14.9 % interferon alfa preċedenti, 10.6 % hydroxycarbamide preċedenti u 6.4 % azacytidine preċedenti. Sebħha u tletin (79%) mis-47 pazjent b'AdvSM li rċivew mill-inqas terapija sistemika preċedenti waħda u doža tal-bidu ta' 200 mg avapritinib kellhom tnaqqis fid-doža wieħed jew aktar matul il-kors tat-terapija bi zmien medjan għat-tnaqqis fid-doža ta' 6 ġimgħat. Il-karakteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 69 sena (medda: 31 sa 86 sena), 70 % irġiel, 92 % Bojod, ECOG PS ta' 0-3 (66% u 34% tal-pazjenti kellhom ECOG PS ta' 0-1 u 2-3, rispettivament), u 89 % kellhom mutazzjoni KIT D816V li setgħet tīgħi identifikata. Qabel il-bidu ta' trattament b' avapritinib, l-infiltrat taċ-ċellula mast tal-mudullun medjan kien ta' 70 %, il-livell ta' triptaži tas-seru medjan kien ta' 325 ng/mL, u l-frazzjoni allela mutanti (MAF) ta' ta' KIT D816V medjana kienet ta' 26.2 %.

Ir-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'AdvSM irregnistrati fl-istudju, li rċivew mil-inqas terapija sistemika preċedenti waħda u doža tal-bidu ta' 200 mg avapritinib darba kuljum, b'durata medjana ta' segwit u ta' 12-il xahar huma miġbura fil-qosor f'Tabella 7.

Tabella 7. Riżultati tal-effikaċja għal pazjenti b'mastoċitozi sistemika avvanzata li rċivew mill-inqas terapija sistemika preċedenti waħda f'PATHFINDER

Parametru tal-effikaċja	Globali	ASM	SM-AHN	MCL
-------------------------	---------	-----	--------	-----

ORR¹ skont IWG-MRT-ECNM modifikati, n (%) (intervall ta' kunfidenza ta' 95%)	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)
Rispons skont il-kategorija IWG-MRT-ECNM modifikati, n (%)				
CR	1 (2)	0	1 (3)	0
CRh	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
PR	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
CI	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
DOR² (xhur), medjana (intervall ta' kunfidenza ta' 95%)	N = 28 NR (NE, NE)	N = 5 NR (NE, NE)	N = 19 NR (NE, NE)	N = 4 NR (NE, NE)
Rata ta' DOR wara 12-il xahar, %	100.0	100.0	100.0	100.0
Rata ta' DOR wara 24 xahar, %	85.6	NE	83.3	NE
Żmien għar-rispons (xhur), medjan (min., mass.)	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)
Żmien għal CR/CRh (xhur), medjan (min., mass.)	N = 5 3.7 (1.8, 14.8)	N = 2 2.8 (1.8, 3.7)	N = 3 5.6 (1.8, 14.8)	N = 0 NE

Abbrevjazzjonijiet: CI=titjib kliniku; CR=remissjoni shiħa; CRh=remissjoni shiħa bi rkupru parżjali ta' għadd tad-demm periferlai; DOR=durata tar-rispons; NE=ma jistax jiġi stmat; NR=ma ntlaħaqx; ORR=rata ta' rispons globali; PR=remissjoni parżjali

¹ ORR skont IWG-MRT-ECNM modifikati hija definita bħala pazjenti li rċivew CR, CRh, PR jew CI (CR + CRh + PR+CI)

² Stmata mill-analizi ta' Kaplan-Meier

Fost il-pazjenti ttrattati b'avapritinib b'doża tal-bidu ta' 200 mg darba kuljum wara mill-inqas terapija sistemika preċedenti waħda, 83.1 % tal-pazjenti kellhom tnaqqis ta' ≥50% taċ-ċelluli mast-tal-mudullun bi 58.5 % tal-pazjenti li kellhom eliminazzjoni shiħa ta' aggregati taċ-ċellula mast-tal-mudullun; 88.1 % tal-pazjenti kellhom tnaqqis ta' ≥50 % fit-triptaži tas-seru b'49.3 % bi tnaqqis fit-triptaži tas-seru għal <20 ng/mL; 68.7 % tal-pazjenti kellhom tnaqqis ta' ≥50 % fi KIT D816V MAF fid-demm u 60.0 % tal-pazjenti kellhom tnaqqis fil-volum tal-milsa ta' ≥35 % mil-linja bażi.

Fi studju ta' appoġġ, multicentriku, ta' fergħa waħda, open-label, ta' Fażi 1 BLU-285-2101 (EXPLORER), l-ORR skont il-kriterji miIWG-MRT-ECNM modifikati kienet ta' 73 % (intervall ta' kunfidenza ta' 95%: 39.0, 94.0) għal 11-il pazjent b'AdvSM li rċivew mill-inqas terapija sistemika preċedenti waħda u doża tal-bidu ta' 200 mg avapritinib darba kuljum.

Studji kliniči f'mastoċitozi sistemika indolenti

L-effikaċja u s-sigurtà ta' avapritinib ġew evalwati fl-istudju BLU-285-2203 (PIONEER), studju maqsum fi 3 partijiet, ikkontrollat bil-plaċebo, double-blind, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li sar f'pazjenti adulti b'ISM b'sintomi minn moderati sa severi li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat

bl-aqwa kura ta' appoġġ. F'Parti 2 (il-parti kruċjali), il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu avapritinib bid-doża rakkomandata ta' 25 mg mill-ħalq darba kuljum bl-aqwa kura ta' appoġġ (141 pazjent) kontra l-plaċebo bl-aqwa kura ta' appoġġ (71 pazjent). Il-porzjon magħżul b'mod każwali tal-istudju kien jikkonsisti f'perjodu ta' 24 ġimgha. Parti 3 tal-istudju BLU-285-2203 għadha għaddejja.

Il-punt aħħari primarju f'Parti 2 kien il-bidla medja mil-linja baži sa Ĝimħa 24 fil-punteggħ tas-sintomi totali (TSS, total symptom score) kif imkejjel mill-Formola tal-Evalwazzjoni tas-Sintomi ta' ISM (ISM-SAF). ISM-SAF hija għoddha tal-eżi rrappurtati mill-pazjent magħmula minn kwestjonarju bi 12-il element żviluppat speċifikament biex jiġu evalwati s-sintomi f'pazjenti b'ISM. Il-punteggi ta' severità rrappurtati mill-pazjenti għal 11-il sintomu ta' ISM (uġiġ fl-ġħad, uġiġ addominali, nawsja, tbajja', ħakk, fwawar, gheja, sturdament, konfużjoni, uġiġ ta' ras, dijarea; 0=xejn; 10=l-agħar immaġinabbi) huma miġbura fil-qosor biex jiġi kkalkulat it-TSS (medda 0-110), b'punteggi oħla li jirrappreżentaw piż-żebi tas-sintomi akbar. It-12-il element fil-kwestjonarju evalwa n-numru ta' episodji ta' dijarea.

Għall-ġħan tal-istudju, il-pazjenti rregistrați kellhom bżonn punteggħ tas-sintomi totali (TSS) ta' 28 jew oħla fl-iskrinjar. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu naqsu milli jiksbu kontroll adegħwat tas-sintomi għal sintomu wieħed jew aktar fil-linja baži b'mill-inqas 2 terapiji sintomatici, inklużi iżda mhux limitati għal: antiistamini H1, antiistamini H2, inibituri tal-pompa tal-protoni, inibituri ta' leukotriene, cromolyn sodium, kortikosterojdi, jew omalizumab.

Punti aħħarin tal-effikaċċa sekondarja ewlenin addizzjonali rrappurtati mill-pazjenti kienu l-proporzjon ta' pazjenti ttrattati b'avapritinib li kisbu tnaqqis ta' $\geq 50\%$ u $\geq 30\%$ mil-linja baži sa Ĝimħa 24 f'TSS meta mqabbbla mal-plaċebo. Il-kejl oggettiv tal-ammont taċ-ċelluli mast kien ukoll irrapportat bħala punt aħħari tal-effikaċċa sekondarja ewljeni u kien jinkludi l-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja baži sa Ĝimħa 24 fit-tryptase fis-serum, fil-frazzjoni ta' allel KIT D816V fid-demm periferali u fiċ-ċelluli mast tal-mudullun.

Il-karatteristiki tal-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 51 sena (medda: 18 sa 79 sena), 73% kienu nisa, 80% kienu bojod, u 94% kellhom mutazzjoni KIT D816V. Fil-linja baži, il-medja ta' TSS kienet 50.93 (medda: 12.1 sa 104.4), il-livell medjan ta' triptazi fis-serum kien 39.20 ng/mL (medda: 3.6 sa 501.6 ng/mL), il-frazzjoni medjana tal-allel tal-mutazzjoni KIT D816V kienet 0.32% skont ir-reazzjoni katina bil-polimerazi tal-qtar digitali (ddPCR - digital-droplet polymerase chain reaction) u l-medjan tal-infiltrat taċ-ċelluli mast tal-mudullun kien 7%.

Il-maġġoranza tal-pazjenti (99.5%) irċevev l-aqwa kura ta' appoġġ fl-istess ħin fil-linja baži (medjan ta' 3 terapiji). It-terapiji l-aktar komuni kienu antiistamini H1 (98.1%), antiistamini H2 (66%), inibituri ta' leukotriene (34.9%) u cromolyn sodium (32.1%).

It-trattament b'avapritinib wera titjib statistikament sinifikanti għall-punti aħħarin kollha tal-effikaċċa primarja u sekondarja ewlenin meta mqabbelu mal-plaċebo, kif miġbur fil-qosor f'Tabella 8.

Tabella 8. Tnaqqis fit-TSS ta' ISM-SAF u l-kejl tal-ammont taċ-ċelluli mast f'pazjenti b'mastoċitozi sistemika indolenti f'PIONEER f'Ġimħa 24

Parametru tal-Effikaċċa	AYVAKYT (25 mg darba kuljum) + BSC N = 141	Plaċebo + BSC N = 71	Valur p fuq naħha waħda
TSS ta' ISM-SAF			
Bidla medja f'TSS			
Tibdil mil-linja baži (95% CI)	-15.58 (-18.61, -12.55)	-9.15 (-13.12, -5.18)	0.003

Differenza mill-platebo (95% CI)	-6.43* (-10.90, -1.96)		
% tal-pazjenti li kisbu tnaqqis ta' $\geq 50\%$ f'TSS (95% CI)	25 (17.9, 32.8)	10 (4.1, 19.3)	0.005
% tal-pazjenti li kisbu tnaqqis ta' $\geq 30\%$ f'TSS (95% CI)	45 (37.0, 54.0)	30 (19.3, 41.6)	0.009
Kejl tal-ammont taċ-ċelluli mast			
% tal-pazjenti li kisbu tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fit-triptaži tas-serum (95% CI)	N = 141 54 (45.3, 62.3)	N = 71 0 (0.0, 5.1)	<0.0001
% tal-pazjenti li kisbu tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-frazzjoni tal-allel KIT D816V fid-demm periferali jew ma jistax jitkejjel (95% CI)	N = 118 68 (58.6, 76.1)	N = 63 6 (1.8, 15.5)	<0.0001
% tal-pazjenti li kisbu tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fiċ-ċelluli mast tal-mudullun jew l-ebda aggregat (95% CI)	N = 106 53 (42.9, 62.6)	N = 57 23 (12.7, 35.8)	<0.0001

Abbrevjazzjonijiet: BSC=l-aqwa kura ta' appoġġ, CI=intervall ta' kunfidenza, ISM-SAF=formola tal-evalwazzjoni tas-sintomi ta' mastoċitozi sistemika indolenti, TSS=punteggia tas-sintomi totali

* Tnaqqis f'TSS huwa riżultat ta' tnaqqis medju fis-sintomi individwali kollha li jagħmlu parti mill-ISM-SAF.

L-effikaċja fit-tul ta' avapritinib hija evalwata f'estensjoni open-label ta' PIONEER f'pazjenti li qed jircieu 25 mg ta' avapritinib (Parti 3). B'mod globali, 201 pazjent imxew minn Parti 2 għal Parti 3 ta' PIONEER. Pazjenti ttrattati b'avapritinib minn Parti 2 komplew jirappurtaw titjib fit-TSS maż-żmien sa madwar 48 ġimgħa (Parti 3 C7D1) tat-trattament b'bidla medja mil-linja bażi fit-TSS ta' -18.05 punti (95% CI -21.55, -14.56). Pazjenti ttrattati bil-platebo minn Parti 2 li rċeveli avapritinib f'Parti 3 irappurtaw tnaqqis addizzjonali sostanzjali fil-punteggi TSS tagħhom fi żmien l-ewwel 24 ġimgħa ta' trattament (Parti 3 C7D1) b'bidla medja totali mil-linja bażi f'TSS ta' -19.71-il punt (95% CI -24.32, -15.11), li kien jinkludi tnaqqis addizzjonali ta' 10.78 punti mil-linja bażi ta' Parti 3 eżatt qabel ma saret il-qalba għal avapritinib.

Popolazzjoni anzjana

GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku

Tnejn u erbgħin fil-mija tal-pazjenti li rċeveli AYVAKYT b'doża inizjali ta' 300 mg u 400 mg darba kuljum f'NAVIGATOR kellhom 65 sena jew aktar. Ma ġew osservati l-ebda differenzi ġenerali fl-effikaċja meta mqabbla ma' pazjenti iż-ġie. Dejta limitata biss hija disponibbli mill-użu ta' avapritinib f'pazjenti ta' 75 sena jew iktar (8% (3 minn 38)).

Mastoċitozi sistemika avvanzata

Mis-47 pazjent li rċivew AYVAKYT b'doża tal-bidu ta' 200 mg u li rċivew mill-inqas terapija sistemika preċedenti waħda f'PATHFINDER, 64 % kellhom 65 sena jew aktar, filwaqt li 21 % kellhom 75 sena u aktar. Ma ġiet osservata l-ebda differenza globali fl-effikaċja bejn pazjenti ta' ≥ 65 sena u dawk ta' <65.

Mastocitozi sistemika indolenti

Mill-141 pazjent b'ISM li rċevew AYVAKYT f'Parti 2 (il-parti kruċjali) ta' PIONEER, 9 (6%) pazjenti kelhom 65 sena jew aktar, filwaqt li pazjent wieħed (<1%) kelly 75 sena u aktar. Ma ġie inkluż l-ebda pazjent li kelly aktar minn 84 sena. B'mod globali, ma ġiet osservata l-ebda differenza sinifikanti fl-effikaċja bejn pazjenti ta' ≥ 65 sena u dawk ta' <65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'AYVAKYT f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika bit-tumuri solidi rikaduti/refrattarji li jkollhom mutazzjonijiet f'KIT jew f'PDGFRA (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'AYVAKYT f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-mastocitozi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott medicinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' ‘approvazzjoni kondizzjonali’. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott medicinali. L-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġidha dwar dan il-prodott medicinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-għoti ta' avapritinib darba kuljum, l-istat fiss intlaħaq wara 15-il jum.

GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku (doža ta' 300 mg darba kuljum)

Wara doža waħda u dožaġġ ripetut ta' avapritinib, l-esponenti sistemiku ta' avapritinib kien proporzjonal mad-doža fuq il-medda tad-doža ta' 30 sa 400 mg darba kuljum f'pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku. Il-konċentrazzjoni massima tal-medja ġeometrika (CV%) fi stat fiss (C_{max}) u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni-hin ($AUC_{0-\tau}$) ta' avapritinib għal doža ta' 300 mg darba kuljum kienet ta' 813 ng/mL (52%) u 15400 h·ng/mL (48%), rispettivament. Il-proporzjon tal-akkumulazzjoni tal-medja ġeometrika wara dožaġġ ripetut kien ta' 3.1 sa 4.6.

Mastocitozi sistemika avvanzata (doža ta' 200 mg darba kuljum)

Is- C_{max} u l-AUC fi stat fiss ta' avapritinib żidiedu b'mod proporzjonal fuq il-medda tad-doža ta' 30 mg sa 400 mg darba kuljum f'pazjenti b'AdvSM. Il-medja ġeometrika (CV%) fi stat fiss tas- C_{max} u l- AUC_{0-24} ta' avapritinib b'200 mg darba kuljum kienet ta' 377 ng/mL (62%) u 6600 h·ng/mL (54%), rispettivament. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni medja ġeometrika wara dožaġġ ripetut (30-400 mg) kien ta' 2.6 sa 5.8.

Mastocitozi sistemika indolenti (doža ta' 25 mg darba kuljum)

Is- C_{max} u l-AUC ta' avapritinib żidiedu b'mod proporzjonal fuq il-medda tad-doža ta' 25 mg sa 100 mg darba kuljum f'pazjenti b'ISM. Il-medja ġeometrika (CV%) tas- C_{max} u l- AUC_{0-24} ta' avapritinib fl-istat fiss b'25 mg darba kuljum kienet ta' 70.2 ng/mL (47.8%) u 1330 siegħa·ng/mL (49.5%), rispettivament. Il-medja ġeometrika tal-proporzjon ta' akkumulazzjoni wara dožaġġ ripetut kienet 3.59.

Assorbiment

Wara l-għoti ta' doži mill-ħalq singoli ta' avapritinib ta' 25 sa 400 mg, il-ħin medjan sal-ogħla konċentrazzjoni (T_{max}) varja minn 2 sa 4 sīghat wara d-doža. Id-disponibbiltà assoluta għadha ma ġietx determinata. Il-bijodisponibbiltà orali medja stmati tal-popolazzjoni ta' avapritinib f'pazjenti b'GIST u b'AdvSM kienet 16% u 47% aktar baxxa, rispettivament, meta mqabbla ma' dik fil-pazjenti b'ISM.

Effett tal-ikel

Is- C_{max} u l- AUC_{inf} ta' avapritinib żidiedu b'59% u 29%, rispettivament, f'individwi f'sahħiethom li nghataw avapritinib wara ikla b'ħafna xaham (madwar 909 kaloriji, 58 gramm)

karboidrati, 56 gramma xaħam u 43 gramma proteina) meta mqabbla mas-C_{max} u l-AUC_{inf} wara s-sawm matul il-lejl.

Distribuzzjoni

Avapritinib huwa marbut bi 98.8% ma' proteini fil-plažma tal-bniedem *in vitro* u t-twaħħil ma-jiddependix mill-konċentrazzjoni. Il-proporzjon bejn id-demmin u l-plažma huwa ta' 0.95. Il-volum tad-distribuzzjoni centrali apparenti stmat tal-popolazzjoni għal avapritinib (Vc/F) huwa 971 L b'piż dghif medjan tal-ġisem ta' 54 kg. Il-varjabbiltà bejn individwu u ieħor ta' Vc/F hija 50.1%.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* studji wrew li l-metabolizmu ossidattiv ta' avapritinib huwa medjat fil-biċċa l-kbira minn CYP3A4, CYP3A5 u kemxejn minn CYP2C9. Il-kontribuzzjonijiet relattivi ta' CYP2C9 u CYP3A għall-metabolizmu *in vitro* ta' avapritinib kien 15.1% u 84.9%, rispettivament. Il-formazzjoni tal-glucuronide M690 hija kkatalizzata principally minn UGT1A3.

Wara doża waħda ta' madwar 310 mg (~100 μCi) [¹⁴C]avapritinib għal individwi f'saħħithom, l-ossidazzjoni, il-glukuronidazzjoni, id-deaminazzjoni ossidattiva u l-N-dealkalizzazzjoni kien l-mogħdijiet metabolici primarji. Avapritinib mhux mibdul (49%) u l-metaboliti, M690 (hydroxy glucuronide; 35%) u M499 (deaminazzjoni ossidattiva; 14%) kien l-komponenti radjuattivi ewlenin li jiċċirkolaw. Wara l-ghoti mill-ħalq ta' avapritinib 300 mg darba kuljum fil-pazjenti, l-AUC fi stat fiss tal-enantijomeri kostitwenti ta' M499, BLU111207 u BLU111208 ikunu madwar 35% u 42% tal-AUC ta' avapritinib. B'doża ta' 25 mg darba kuljum, il-proporzjon bejn il-metabolit u l-mediċina principali għal BLU111207 u BLU111208 kien 10.3% u 17.5% rispettivament. Meta mqabbel ma' avapritinib (IC₅₀ = 4 nM), l-enantijomeri BLU111207 (IC₅₀ = 41.8 nM) u BLU111208 (IC₅₀ = 12.4 nM) huma 10.5 u 3.1 drabi inqas b'saħħithom, rispettivament, kontra KIT D816V *in vitro*.

L-istudji *in vitro* wrew li avapritinib huwa inibitur dirett ta' CYP3A4 u inibitur li jiddependi mill-ħin ta' CYP3A4, f'konċentrazzjoni jiet klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.5). *In vitro*, avapritinib ma-jinibixx CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 f'konċentrazzjoni jiet klinikament rilevanti.

In vitro, f'konċentrazzjoni jiet klinikament rilevanti, avapritinib induċa CYP3A (ara sezzjoni 4.5). *In vitro*, avapritinib ma-induċiex CYP1A2 jew CYP2B6 f'konċentrazzjoni jiet klinikament rilevanti.

Eliminazzjoni

Wara doži singoli ta' AYVAKYT f'pazjenti b'GIST, AdvSM u ISM, il-half-life medja tal-eliminazzjoni ta' avapritinib mill-plažma kienet ta' 32 sa 57 siegħa, 20 sa 39 siegħa u 38 sa 45 siegħa, rispettivament.

It-tnejħħija apparenti medja (CL/F) stmat tal-popolazzjoni ta' avapritinib hija ta' 16.9 L/siegħa. F'pazjenti b'AdvSM, CL/F li tiddependi miż-żmien f'Jum 9 tnaqqset għal 39.4% meta mqabbla ma' pazjenti b'GIST u b'ISM. Il-varjabbiltà interindividuali fis-CL/F hija ta' 44.4%

Wara doża waħda mill-ħalq ta' madwar 310 mg (~100 μCi) [¹⁴C] avapritinib għal individwi f'saħħithom, 70% tad-doża radjuattiva għet-irkuprata fl-ippurgar u 18% ġiet eliminata fl-awrina. Avapritinib mhux mibdul kien jirrappreżenta 11% u 0.23% tad-doża radjuattiva mogħtija li ġiet imneħħija fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament.

Effetti ta' avapritinib fuq il-proteini tat-trasport

In vitro, avapritinib muhuwiex sottostrat ta' P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K u BSEP f'konċentrazzjoni jiet klinikament rilevanti.

Avapritinib huwa inibitur ta' P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K, u BSEP *in vitro* (ara sezzjoni 4.5). *In vitro*, avapritinib ma jinibixxix OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, jew OCT2 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Aċidu gastriku li jnaqqas is-sustanzi attivi

Ma saru l-ebda studji kliniči dwar l-interazzjoni bejn mediciċina u oħra. Ibbażat fuq analizijiet kemm tal-popolazzjoni kif ukoll farmakokinetici mhux kompartimentali, l-effett ta' sustanzi li jnaqqas l-aċidu gastriku fuq il-bijodisponibilità ta' avapritinib muwiex klinikament rilevanti.

Popolazzjoniijiet speċjali

Analizi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni tindika li l-età (18-90 sena), il-piż tal-ġisem (40-156 kg), is-sess u l-konċentrazzjoni tal-albumina m'għandhom l-ebda effett fuq l-esponent ta' avapritinib. L-użu fl-istess hin ta' inibituri tal-pompa tal-protons (PPI, *proton pump inhibitors*) fuq il-bijodisponibbiltà (F) u l-piż dghif tal-ġisem fuq il-volum tad-distribuzzjoni centrali apparenti (Vc/F) gew identifikati bħala kovarjazzjonijiet statistikament sinifikanti b'impatt fuq l-esponent għal avapritinib. Il-piż dghif tal-ġisem (30 kg sa 80 kg) wera impatt modest fuq is-C_{max} fl-istat stabbli (+/- 5%), filwaqt li l-użu fl-istess hin ta' PPIs wassal għal tnaqqis ta' ~19% fl-AUC u s-C_{max}. Dawn l-effetti minuri fuq l-esponent mhumiex klinikament sinifikanti minħabba l-varjabbiltà PK (>40% CV) u mhumiex mistennija li jkollhom impatt fuq l-effikaċja jew is-sigurtà. Ma nstab l-ebda effett sinifikanti tar-razza fuq il-farmakokinetika ta' avapritinib, għalkemm l-ġhadd baxx ta' individwi Suwed (N=27) u Asjatiċi (N=26) jillimita l-konklużjonijiet li jistgħu jsiru abbaži tar-razza.

Indeboliment tal-fwied

Peress li l-eliminazzjoni tal-fwied hija rottu ewlenija ta' eliminazzjoni għal avapritinib, l-indeboliment tal-fwied jista' jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' avapritinib fil-plaźma. Abbaži ta' analizi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni, l-esponenti ta' avapritinib kienu simili bejn 72 individwu b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali fil-limitu ta' fuq tan-normal [ULN] u AST> ULN jew bilirubina totali ta' >1 sa 1.5 darbiet aktar mill-ULN u kwalunkwe AST), 13-il individwu b'indeboliment moderat tal-fwied (bilirubina totali ta' > 1.5 sa 3.0 darbiet aktar mill-ULN u kwalunkwe AST), u 402 individwi b'funzjoni tal-fwied normali (bilirubina totali u AST fi ħdan ULN). Fi studju kliniku li investiga l-effett ta' indeboliment sever tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' avapritinib wara l-ġhoti ta' doża orali waħda ta' 100 mg avapritinib, l-AUC medja mhux marbuta kienet 61% ogħla f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C) meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom imqabbla b'funzjoni tal-fwied normali. Hija rakkommandata doża tal-bidu aktar baxxa f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Abbaži ta' analizi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni, l-esponenti ta' avapritinib kienu simili bejn 136 individwu b'indeboliment ħafif tal-kliewi (CLcr 60-89 mL/min), 52 individwu b'indeboliment moderat tal-kliewi (CLcr 30-59 mL/min) u 298 individwu b'funzjoni renali normali (CLcr ≥90 mL/min), li jissuġġerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif għal moderat. Il-farmakokinetika ta' avapritinib f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CLcr 15-29 mL/min) jew marda tal-kliewi fl-istadju finali (CLcr <15 mL/min) ma ġietx studjata.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti

Seħħet emorraġja fil-moħħ u fis-sinsla tad-dahar fil-klieb b'doži ta' 15 mg/kg/jum jew akbar (madwar 9.0, 1.8, u 0.8 darbiet aktar mill-esponent tal-bniedem abbaži tal-AUC b'doža ta' 25 mg, 200 mg u 300 mg darba kuljum, rispettivament) u seħħet edema tal-choroid plexus fil-moħħ fil-klieb b'doži ta' 7.5 mg/kg/jum jew akbar (madwar 4.7, 1.0 u 0.4 darbiet aktar mill-esponent tal-bniedem abbaži tal-AUC bid-doža klinika ta' 25 mg, 200 mg u 300 mg darba kuljum, rispettivament). Il-firien immanifestaw konvulżjonijiet, li potenzjalment kienu sekondarji ghall-inibizzjoni ta' Nav 1.2 f'esponenti sistemiċi ta' ≥96, 12 u ≥8 darbiet ogħla mill-esponent f'pazjenti b'doža klinika ta' 25 mg, 200 mg, u 300 mg darba kuljum.

Fi studju dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fuq 6 xhur fil-firien, il-firien immanifestaw degenerazzjoni emorraġika u cistika tal-corpus lutea tal-ovarji u muċifikazzjoni tal-vagina f'livelli ta' doża ta' 3 mg/kg/jum jew akbar b'margini ta' esponiment ta' 15, 3 u 1.3 darba aktar mill-esponiment tal-bniedem abbaži tal-AUC b'25 mg, 200 mg u 300 mg, rispettivament. Fi studju ta' 9 xhur dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-klieb, kienet osservata l-ipospermatoġenesi (3/4 irgiel) fl-ogħla doża t-testjata, 5 mg/kg/jum (5.7, 1.2 u <1 darba aktar mill-esponiment tal-bniedem (AUC) b'doża ta' 25 mg, 200 mg u 300 mg, rispettivament).

Genotossicità/karċinoġenicità

Avapritinib ma kienx mutaġeniku *in vitro* fl-assaġġ tal-mutazzjoni invertita batterjali (test Ames). Kien pożittiv fit-test *in vitro* ta' aberrazzjoni kromożomika fil-limfoċiti tad-demm periferali ikkultivati tal-bniedem, iżda negattiv fil-firien kemm għat-test tal-mikronukleu tal-mudullun tal-far kif ukoll għall-assaġġi tal-kometa tal-fwied ta' ħsara kromożomali, u b'hekk, mhux ġenotossiku b'mod ġenerali. Il-potenzjal karċinoġeniku ta' avapritinib kien evalwat fi studju fuq il-ġrieden transġeniċi ta' 6 xhur fejn kienu nnutati incidenzi oħħla ta' cellularitā kortikali aktar baxxa tat-thymus b'doži ta' 10 u 20 mg/kg/jum. L-istudju fit-tul tal-karċinoġenicità b'avapritinib għadu għaddej.

Tossicità għar-riproduzzjoni u l-iżvilupp

Sar studju kkombinat dwar il-fertility fl-irġiel u fin-nisa u dwar l-iżvilupp embrijoniku bikri fil-firien b'doži ta' avapritinib mill-ħalq ta' 3, 10, u 30 mg/kg/jum għall-irġiel, u 3, 10, u 20 mg/kg/jum għan-nisa. Ma gie osservat l-ebda effett dirett fuq il-fertility fl-irġiel jew fin-nisa fl-ogħla livelli tad-doža t-testjati f'dan l-istudju (100.8 u 62.6 drabi aktar mill-esponiment tal-bniedem (AUC) b'25 mg, 20.3 u 9.5 drabi aktar mill-esponiment tal-bniedem (AUC) b'200 mg u 8.7 u 4.1 drabiet aktar mill-esponiment tal-bniedem (AUC) bi 300 mg).

Avapritinib tqassam fi fluwidi seminali sa 0.1 drabi aktar mil-konċentrazzjoni li nstabet fil-plażma tal-bniedem b'25 mg. Kien hemm żieda fit-telf ta' qabel l-impjantazzjoni u f'risorpimenti bikrin b'margini ta' esponiment ta' 15, 3 u 1.3 drabiet aktar mill-esponiment tal-bniedem (AUC) bid-doži klinici ta' 25 mg, 200 mg u 300 mg, rispettivament. Gie osservat tnaqqis fil-produzzjoni tal-isperma u l-piż testikulari relativ fil-firien irġiel li nghataw avapritinib b'esponimenti ta' 7 u 30 darba aktar, 1 u 5 drabiet aktar, u 0.6 u 3 drabiet aktar mid-doži tal-bniedem ta' 25 mg, 200 mg, u 300 mg, rispettivament.

Fi studju tat-tossicità fl-iżvilupp tal-embriju u l-fetu fuq il-firien, avapritinib wera effetti embrijotossici u teratoġenici (tnaqqis fil-piżżejjiet tal-fetu u l-vijabbiltà, u żidiet fil-malformazzjonijiet vixxerali u skeletriċi). L-ghoti orali ta' avapritinib matul il-perjodu ta' organoġenesi kien teratoġeniku u embrijotossiku fil-firien b'esponimenti ta' madwar 31.4, 6.3 u 2.7 drabiet aktar mill-esponiment tal-bniedem (AUC) bid-doži ta' 25 mg, 200 mg, u 300 mg, rispettivament.

Fi studji dwar it-tossikoloġija minn doži ripetuti, gie osservat tnaqqis fil-produzzjoni tal-isperma u l-piż testikolari fil-firien maskili u ipospermatoġenezi fil-klieb li nghataw avapritinib b'esponiment ta' darba sa 5 drabiet u darba tad-doža tal-bniedem ta' 200 mg, rispettivament.

Studji dwar il-fototossicità

Studju *in vitro* dwar il-fototossicità f'fibroblasti tal-ġrieden 3T3 kif ukoll studju tal-fototossicità fuq firien pigmentati wrew li avapritinib għandu potenzjal żgħir għall-fototossicità.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose

Copovidone

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Talc

Macrogol 3350

Poly(vinyl alcohol)

Titanium dioxide (E171)

Linka għall-istampar (għall-pilloli miksija b'rita ta' 100 mg, 200 mg u 300 mg biss)

Shellac glaze 45% (20% esterifikat) fl-ethanol

Brilliant blue FCF (E133)

Titanium dioxide (E171)

Black iron oxide (E172)

Propylene glycol

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go fih

Flixkun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'tapp li ma jinfetahx mit-tfal (polypropylene) b'liner tas-sigill għall-induzzjoni bil-fojl (fojl tal-induzzjoni tas-shana b'kisja ta' materjal artab) u dessikant f'kontenituri.

Kull kartuna fiha flixkun wieħed bi 30 pillola miksija b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-liggijet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AYVAKYT 25 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg pilloli miksijsa b'rita
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg pilloli miksijsa b'rita
EU/1/20/1473/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Settembru 2020

Data tal-aħħar tiġid: 24 ta' Lulju 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**
- E. OBBLIGU SPEċIFIKA BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĞU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbi għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott medicinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott medicinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott medicinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitàjiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbūl ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbūl tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġidida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŽURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĞU
KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
KONDIZZJONALI**

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-mižuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tkompli tīgħi kkonfermata s-sigurtà u l-effikaċja ta' avapritini b-fit-trattament ta' pazjenti adulti b'GIST li ma jistax jitneħha jew metastatiku li jkollu l-mutazzjoni PDGFRA D842V, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati ta' studju tas-sigurtà u l-effikaċja ta' osservazzjoni li sar fuq pazjenti b'GIST b'mutazzjoni PDGFRA D842V li ma jistax jitneħha jew metastatiku.	Q1 2027

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 25 MG PILLOLI MIKSIJA B'RITA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

AYVAKYT 25 mg pilloli miksija b'rita
avapritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg avapritinib.

3. LISTA TA' EĊCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Tiblax il-kontenit tad-dessikant li hemm fil-flixkun.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1473/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

AYVAKYT 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN – 25 MG PILLOLI MIKSIJA B'RITA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

AYVAKYT 25 mg pilloli miksija b'rita
avapritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg avapritinib.

3. LISTA TA' ECCHIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Tiblax il-kontenit tad-dessikant li hemm fil-flixkun.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQEU/1/20/1473/004

EU/1/20/1473/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 50 MG PILLOLI MIKSIJA B'RITA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

AYVAKYT 50 mg pilloli miksija b'rita
avapritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg avapritinib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Tiblax il-kontenit tad-dessikant li hemm fil-flixkun.

6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1473/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

AYVAKYT 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN – 50 MG PILLOLI MIKSIJA B'RITA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

AYVAKYT 50 mg pilloli miksija b'rita
avapritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg avapritinib.

3. LISTA TA' ECCHIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Tiblax il-kontenit tad-dessikant li hemm fil-flixkun.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQEU/1/20/1473/005

EU/1/20/1473/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 100 MG PILLOLI MIKSIJA B'RITA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

AYVAKYT 100 mg pilloli miksija b'rita
avapritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg avapritinib.

3. LISTA TA' EĊCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Tiblax il-kontenit tad-dessikant li hemm fil-flixkun.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1473/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

AYVAKYT 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN – 100 MG PILLOLI MIKSIJA B'RITA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

AYVAKYT 100 mg pilloli miksija b'rita
avapritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg avapritinib.

3. LISTA TA' ECCHIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Tiblax il-kontenit tad-dessikant li hemm fil-flixkun.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAqx MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/20/1473/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 200 MG PILLOLI MIKSIJA B'RITA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

AYVAKYT 200 mg pilloli miksija b'rita
avapritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg avapritinib.

3. LISTA TA' EĊCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Tiblax il-kontenit tad-dessikant li hemm fil-flixkun.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAqx MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1473/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

AYVAKYT 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN – 200 MG PILLOLI MIKSIJA B'RITA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

AYVAKYT 200 mg pilloli miksija b'rita
avapritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg avapritinib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Tiblax il-kontenit tad-dessikant li hemm fil-flixkun.

6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/20/1473/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 300 MG PILLOLI MIKSIJA B'RITA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

AYVAKYT 300 mg pilloli miksija b'rita
avapritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg avapritinib.

3. LISTA TA' EĊCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Tiblax il-kontenit tad-dessikant li hemm fil-flixkun.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAqx MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1473/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

AYVAKYT 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN – 300 MG PILLOLI MIKSIJA B'RITA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

AYVAKYT 300 mg pilloli miksija b'rita
avapritinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg avapritinib.

3. LISTA TA' ECCHIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Tiblax il-kontenit tad-dessikant li hemm fil-flixkun.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/20/1473/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

AYVAKYT 25 mg pilloli mikṣija b'rita avapritinib

▼ Dan il-prodott medicinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonal. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni gdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrab.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu AYVAKYT u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu AYVAKYT
3. Kif għandek tieħu AYVAKYT
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahżen AYVAKYT
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu AYVAKYT u għalxiex jintuża

X'inhu AYVAKYT

AYVAKYT huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva avapritinib.

Għalxiex jintuża AYVAKYT

AYVAKYT jintuża fl-adulti biex jittratta mastoċitozi sistemika aggressiva (ASM), mastoċitozi sistemika b'neoplażma ematologika assoċjata (SM-AHN), jew lewkimja taċ-ċellula mast (MCL), wara mill-inqas terapija sistemika waħda. Dawn huma disturbi li fihom il-ġisem jipproduci wisq ċelluli mast, tip ta' ċellula bajda tad-demm. Is-sintomi jiġu kkawżati meta wisq ċelluli mast jidħlu f'diversi organi tal-ġisem tiegħek, bħall-fwied, il-mudullun jew il-milsa. Dawn iċ-ċelluli mast jirrilaxxaw ukoll sustanzi bħall-istamina li jikkawżaw diversi sintomi ġenerali li jista' jkun li tesperjenza kif ukoll ħsara lill-organi involuti.

ASM, SM-AHN u MCL kollettivament jissejhū mastoċitozi sistemika avvanzata (AdvSM).

AYVAKYT jintuża wkoll għat-trattament ta' adulti b'mastoċitozi sistemika indolenti (ISM - indolent systemic mastocytosis) b'sintomi moderati sa severi li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq trattament sintomatiku. Dan huwa disturb fejn ġismek ikollu ħafna ċelluli mast anormali. Iċ-ċelluli mast huma ċ-ċelluli bojod tad-demm li huma responsabbli għar-reazzjonijiet allergiċi. Dawn iċ-ċelluli jistgħu jkunu fi kwalunkwe tessut f'ġismek iż-żda ħafna drabi jinstabu fil-ġilda, fl-intestini u fil-mudullun tiegħek. Dawn iċ-ċelluli mast anormali jistgħu jikkawżaw sintomi bħal reazzjonijiet allergiċi severi, dijarea, raxx u diffikultà fil-fakultà tal-ħsieb.

Kif jaħdem AYVAKYT

AYVAKYT iwaqqaf l-attività ta' grupp ta' proteini fil-ġisem li jissejhū kinażżejjiet. Iċ-ċelluli mast f'pazjenti b'AdvSM u b'ISM normalment ikollhom bidliet (mutazzjonijiet) fil-ġeni involuti biex jagħmlu kinażżejjiet speċifiċi assoċjati mat-tkabbir u l-firxa ta' dawn iċ-ċelluli.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem AYVAKYT jew għaliex din il-mediċina ġiet mogħtija lilek, jekk jogħġibok staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu AYVAKYT

Tieħux AYVAKYT:

- jekk inti allergiku għal avapritinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu AYVAKYT:

- jekk kellek anewriżmu vaskulari (sporgiment u dghufija ta' ħajt ta' vina/arterja tad-demm) jew hruġ ta' demm fil-mohħ f'din l-ahħar sena.
- jekk għandek ghadd ta' pjastrini baxx.
- jekk qed tieħu xi mediċina li traqqaq id-demm biex tipprevjeni emboli tad-demm bħal warfarin jew phenprocoumon.

Oqgħod attent ħafna b'din il-mediċina:

- Tista' tiżviluppa sintomi bħal ugħiġ ta' ras qawwi, problemi fil-vista, ngħas qawwi, jew dghufija severa fuq naħha wahda ta' ġismek (sinjal ta' hruġ ta' demm fil-mohħ). Jekk iseħħu dawn, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament u waqqaf it-trattament temporanġament. Għal pazjenti b'AdvSM, it-tabib tiegħek se jevalwa l-ġħadd ta' pjastrini tiegħek qabel tibda t-trattament u se jimmonitorjah kif meħtieġ waqt it-trattament tiegħek b'avapritinib.
- It-trattament b'din il-mediċina jista' jwassal għal riskju oħla ta' hruġ ta' demm f'pazjenti b'AdvSM. Avapritinib jista' jikkawża hruġ ta' demm fis-sistema dighestiva bħal fl-istonku, fir-rektum jew fl-imsaren. Għid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi problemi ta' hruġ ta' demm. Qabel ma tibda tieħu avapritinib, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħmel it-testijiet tad-demm. Ikseb għajnuna medika immedjatament, jekk ikollok is-sintomi li ġejjin: tgħaddi demm fl-ippurgar jew tgħaddi ippurgar iswed, ugħiġ fl-istonku, soġħla/tirremetti d-demm.
- Tista' wkoll tiżviluppa telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew thossock konfuż (sinjal ta' effett konjittiv). Avapritinib jista' xi kultant jibdel il-mod kif taħseb u kif tiftakar l-informazzjoni. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek f'każ li tesperjenza dawn is-sintomi jew f'każ li membru tal-familja, min jieħu ħsiebek jew xi hadd li taf jinduna li qed tibda tinsa jew issir konfuż.
- Waqt it-trattament b'din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk titqawwa fil-piż malajr hafna, tiżviluppa nefha fil-wiċċ jew fid-dirghajn/riglejn, ikollok diffikultà biex tieħu n-nifs jew tibda taqta' nifsek. Din il-mediċina tista' tikkawża li ġismek iżomm l-ilma (żamma ta' fluwidu severa tista' sseħħ f'pazjenti b'AdvSM).
- Avapritinib jista' jikkawża anormalità tar-ritmu tal-qalb tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet biex jevalwa dawn il-problemi waqt it-trattament tiegħek b'avapritinib. Għid lit-tabib tiegħek jekk thossock stordut, thoss haġġi, jew jekk qalbek tibda thabbat b'mod anormali waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.
- Jista' jkollok problemi severi fl-istonku u fl-imsaren (dijarea, nawsja u rimettar) jekk għandek AdvSM. Ikseb għajnuna medika immedjatament jekk ikollok dawn is-sintomi.
- Tista' ssir aktar sensittiv ghax-xemx waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina. Huwa importanti li tkopri żoni tal-għilda esposti ghax-xemx u tuża krema tal-protezzjoni mix-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx (SPF - sun protection factor).

Waqt li tkun qed tieħu avapritinib, it-tabib tiegħek ser jgħidlek biex tagħmel testijiet tad-demm regolari u ser jiżnek regolarmen jekk għandek AdvSM.

Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 4.

Tfal u adolexxenti

AYVAKYT ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti taħbi it-18-il sena. Tagħix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħbi it-18-il sena.

Mediċini oħra u AYVAKYT

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ġad dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediciċini oħra. AYVAKYT jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu mediciċini oħra, u certi mediciċini oħra jistgħu jaffettaw kif taħdem din il-mediciċina.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe waħda minn dawn il-mediciċini li ġejjin qabel ma tieħu AYVAKYT:

Il-mediciċini li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ta' avapritinib u jistgħu jżidu l-effetti sekondarji tiegħu:

- Boceprevir – użat biex tiġi trattata l-epatite Ċ
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – użati biex jiġu trattati l-infezzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – użati biex jiġu trattati infezzjonijiet batteriċi
- Itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole – użati biex jiġu trattati infezzjonijiet fungali serji
- Conivaptan – użat biex jiġu trattati livelli baxxi ta' sodium fid-demm (iponatrimija)

Il-mediciċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effetti ta' avapritinib:

- Rifampicin – użat biex jiġu trattati t-tuberkuloži (TB) u xi infezzjonijiet batteriċi oħra
- Carbamazepine, phenytoin, fosphenytoin, primidone, phenobarbital – użati biex tiġi trattata l-epilessija
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) – mediciċina magħmula mill-ħnejjex użata għad-depressjoni
- Bosentan – użat biex jiġu trattata l-pressjoni tad-demm għolja
- Efavirenz u etravirine – użati biex jiġu trattati infezzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Modafinil – użat biex jiġu trattati disturbi tal-irqad
- Dabrafenib – użat biex jiġu trattati ġertu kankri
- Nafcillin – użat biex jiġu trattati infezzjonijiet batteriċi
- Dexamethasone – użat biex inaqqsas l-infjammazzjoni

Din il-mediciċina tista' taffettwa kemm jaħdmu l-mediciċini li ġejjin jew iżidu l-effetti sekondarji tagħhom:

- Alfentanil – użat biex jikkontrolla l-uġiġħ waqt operazzjonijiet u proceduri medici
- Atazanavir – użat biex jiġu trattati infezzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Midazolam – użat ghall-anestesija, sedazzjoni jew biex inaqqsas l-ansjetà
- Simvastatin – użat biex jikkura l-kolesterol għoli
- Sirolimus, tacrolimus – użati biex jipprevjenu r-rifjut ta' trapjant ta' organu

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu kwalunkwe mediciċina.

AYVAKYT ma' ikel u xorb

M'għandekx tixrob meraq tal-grapefruit jew tiekol grapefruit waqt li tkun qed tieħu trattament b'AYVAKYT.

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila jew qed treddha', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediciċina.

Tqala

Din il-mediciċina mhix rakkomandata biex tintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Evita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi trattata b'din il-mediciċina peress li tista' tagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskji potenzjali li tieħu AYVAKYT waqt it-tqala.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja jekk intix tqila qabel tibda t-trattament b'din il-mediciċina.

In-nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 6 ġimġħat wara t-tlestija tat-trattament. Irġiel bi shab nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimġħtejn wara t-tlestija tat-

trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi ta' kontraċezzjoni effettivi li jistgħu jkunu tajbin għalik.

Treddiġ

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'. Mhux magħruf jekk AYVAKYT jgħaddix fil-ħalib tas-sider. M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'din il-mediċina u għal mill-inqas għimaginej wara l-aħħar doža. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod kif titma' lit-tarbija matul dan iż-żmien.

Fertilità

AYVAKYT jista' jikkawża problemi ta' fertilità fl-irġiel u fin-nisa. Kellem lit-tabib tiegħek jekk dan huwa ta' thassib għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

AYVAKYT jista' jikkawża sintomi li jaffettwaw il-ħila tiegħek li tikkonċentra u tirreagħixxi (ara sejjon 4). Għalhekk, AYVAKYT jista' jinfluwenza l-ħila biex issuq u thadde magni. Oqghod attent ħafna meta ssuq karozza jew thadde magni jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji.

AYVAKYT fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu AYVAKYT

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eż-żatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Liema qawwa ta' AYVAKYT għandek tuża

Id-doža rakkomandata ta' AYVAKYT se tiddependi mill-marda tiegħek – ara hawn taħt.

AYVAKYT jiġi f'pilloli ta' qawwa differenti. Il-qawwiet huma 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg u 300 mg. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar il-qawwa u n-numru ta' pilloli li għandek tieħu.

Trattament ta' AdvSM

Id-doža rakkomandata hija ta' 200 mg mill-ħalq darba kuljum.

Trattament ta' ISM

Id-doža rakkomandata hija ta' 25 mg mill-ħalq darba kuljum.

Jekk għandek problemi fil-fwied, it-tabib tiegħek jista' jibdiek fuq doža aktar baxxa ta' AYVAKYT.

Jekk ikollok effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista' jibdel id-doža tiegħek, iwaqqafha temporanġament jew iwaqqaf it-trattament b'mod permanenti. Tibdilx id-doža tiegħek jew tieqaf tieħu AYVAKYT sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

Ibla' l-pillola(i) AYVAKYT shiħa/shaħħ ma' tazza ilma, fuq stonku vojt. Tikolx għal mill-anqas sagħtejn qabel u għal mill-inqas siegħa wara li tieħu AYVAKYT.

Jekk tirremetti wara li tieħu doža ta' AYVAKYT, tiħux doža oħra. Hu d-doža li jkun imiss fil-ħin skedat tiegħek.

Jekk tieħu AYVAKYT aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tkun ħadu wisq pilloli, kellem lit-tabib tiegħek immedjatamente. Jista' jkollok bżonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tieħu AYVAKYT

Jekk tinsa tieħu doža ta' AYVAKYT, ġudha malli tiftakar kemm-il darba d-doža skedata li jmiss tiegħek tkun fi żmien 8 sīgħat. Hu d-doža li jkun imiss fil-ħin normali tiegħek.

Tiħux żewġ doži fi żmien 8 sīgħat biex tpatti għal doža li tkun insejt tieħu.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediciċina oħra, din il-mediciċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-aktar effetti sekondarji serji f'pazjenti b'AdvSM

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikkolok xi wieħed minn dawn li ġejjin (ara wkoll sezzjoni 2.):

- uġiġi ta' ras qawwi, problemi fil-vista, ngħas qawwi, dghufija severa fuq naħha waħda ta' ġismek (sinjali ta' ħruġ ta' demm fil-moħħ)
- telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew konfużjoni (sinjali ta' effett konjittiv)

Effetti sekondarji oħra f'pazjenti b'AdvSM jistgħu jinkludu

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- bidla fit-togħma
- telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew konfużjoni (effetti konjittivi)
- dijarea
- dardir, tqalligħ u rimettar
- tibdil fil-kulur tax-xagħar
- nefha (eż. saqajn, għaksa, wiċċi, għajn, ġog).
- għeja
- testijiet tad-demm li juru livelli baxxi ta' pjastrini, hafna drabi assoċjati ma' tbengħil jew fsada malajr
- testijiet tad-demm li juru tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija) u fiċ-ċelluli bojod tad-demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- uġiġi ta' ras
- sturdament
- sensazzjoni mnaqqsa, tnemnim, tingiż, jew žieda fis-sensittivitā għall-uġiġi fid-dirghajn u fir-riglejn
- ħruġ ta' demm fil-moħħ tiegħek
- žieda fil-produzzjoni tad-dmugħ
- tinfaraġ
- qtugħi ta' nifs
- ħruq ta' stonku
- žieda fil-fluwidu fl-addome
- nixfa li taffettwa l-ġħajnejn, ix-xufftejn, il-ħalq u l-ġilda
- stitikezza, gass
- uġiġi fl-addome (fiż-żaqqa)
- ħruġ ta' demm gastrointestinali
- raxx
- telf ta' xagħar
- ugiġi
- žieda fil-piż
- bidliet fl-attività elettrika tal-qalb
- tbenġil
- testijiet tad-demm li juru žieda fl-istress fuq il-fwied u livelli għoljin tal-bilirubina, sustanza li tiġi prodotta mill-fwied

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna):

- fluwidu madwar il-qalb
- ġilda ħamra jew bil-ħakk
- it-testijiet tad-demm juru tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi

Effetti sekondarji f'pazjenti b'ISM jistgħu jinkludu

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- nefha fid-dirghajn u r-riglejn

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- problemi biex torqod (nuqqas ta' rqad)
- fwawar
- ġilda ħamra jew bil-ħakk
- nefha fil-wiċċ
- test tad-demmi li juri effett fuq l-ghadu (żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tīgi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen AYVAKYT

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkunu l-kartuna ta' barra wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-flixkun għandu l-ħsara jew juri sinjali ta' tbagħbis.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għaddekk tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih AYVAKYT

- Is-sustanza attiva hi avapritinib. Kull pillola mikṣija b'rīta fiha 25 mg avapritinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma
 - Il-qalba tal-pillola fiha: microcrystalline cellulose, copovidone, croscarmellose sodium u magnesium stearate (ara sejjon 2 "AYVAKYT fih sodium")
 - Il-kisja tal-pillola fiha: talc, macrogol 3350, poly(vinyl alcohol), u titanium dioxide (E171).

Kif jidher AYVAKYT u l-kontenut tal-pakkett

AYVAKYT 25 mg pilloli mikṣija b'rīta huma pilloli tondi, bojod b'dijametru ta' 5 mm, imnaqqxa b"BLU" fuq naħha waħda u "25" fuq in-naħha l-oħra.

AYVAKYT huwa fornut fi flixxun li fiha 30 pillola mikṣija b'rīta. Kull kaxxa tal-kartun fiha flixxun wieħed.

Żomm il-kontenit tad-dessikant fil-flixxun.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokal i tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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/ Tel/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Din il-mediċina nghat-tat ‘approvazzjoni kondizzjonali’.

Dn ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta’ informazzjoni gdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieg.

Sorsi oħra ta’ informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

AYVAKYT 50 mg pilloli mikṣija b'rita avapritinib

▼ Dan il-prodott medicinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonal. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni gdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu AYVAKYT u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu AYVAKYT
3. Kif għandek tieħu AYVAKYT
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahżen AYVAKYT
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu AYVAKYT u għalxiex jintuża

X'inhu AYVAKYT

AYVAKYT huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva avapritinib.

Għalxiex jintuża AYVAKYT

AYVAKYT jintuża fl-adulti biex jittratta mastoċitozi sistemika aggressiva (ASM), mastoċitozi sistemika b'neoplażma ematologika assoċjata (SM-AHN), jew lewkimja taċ-ċellula mast (MCL), wara mill-inqas terapija sistemika waħda. Dawn huma disturbi li fihom il-ġisem jipproduci wisq ċelluli mast, tip ta' ċellula bajda tad-demm. Is-sintomi jiġu kkawżati meta wisq ċelluli mast jidħlu f'diversi organi tal-ġisem tiegħek, bħall-fwied, il-mudullun jew il-milsa. Dawn iċ-ċelluli mast jirrilaxxaw ukoll sustanzi bħall-istamina li jikkawżaw diversi sintomi ġenerali li jista' jkun li tesperjenza kif ukoll ħsara lill-organi involuti.

ASM, SM-AHN u MCL kollettivament jissejhū mastoċitozi sistemika avvanzata (AdvSM).

Kif jaħdem AYVAKYT

AYVAKYT iwaqqaf l-attività ta' grupp ta' proteini fil-ġisem li jissejhū kinażijiet. Iċ-ċelluli mast f'pazjenti b'AdvSM normalment ikollhom bidliet (mutazzjonijiet) fil-ġeni involuti biex jagħmlu kinażijiet specifiċi assoċjati mat-tkabbir u l-firxa ta' dawn iċ-ċelluli.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem AYVAKYT jew għaliex din il-mediċina ġiet mogħtija lilek, jekk jogħġebok staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu AYVAKYT

Tiħux AYVAKYT:

- jekk inti allergiku għal avapritinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu AYVAKYT:

- **jekk kellek anewriżmu vaskulari** (sporġiment u dgħufija ta' ħajt ta' vina/arterja tad-demm) jew **ħruġ ta' demm fil-mohħ f'din l-ahħar sena.**
- **jekk għandek ghadd ta' pjastrini baxx.**
- **jekk qed tieħu xi mediċina li traqqaq id-demm biex tipprevjeni emboli tad-demm bħal warfarin jew phenprocoumon.**

Oqghod attent ħafna b'din il-mediċina:

- Tista' tiżviluppa sintomi bħal **uġiġi ta' ras qawwi, problemi fil-vista, nghas qawwi, jew dghufija severa fuq naha wahda ta' ġismek (sinjali ta' ħruġ ta' demm fil-mohħ).** Jekk iseħħu dawn, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament u waqqaf it-trattament temporanġament. Għal pazjenti b'AdvSM, it-tabib tiegħek se jevalwa l-ghadd ta' pjastrini tiegħek qabel tibda t-trattament u se jimmonitorjah kif meħtieg waqt it-trattament tiegħek b'avapritinib.
- It-trattament b'din il-mediċina jista' jwassal għal **riskju oħla ta' ħruġ ta' demm.** Avapritinib jista' jikkawża ħruġ ta' demm fis-sistema digestiva bħal fl-istonku, fir-rektum jew fl-imsaren. Ghid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi problemi ta' ħruġ ta' demm. Qabel ma tibda tieħu avapritinib, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħmel it-testijiet tad-demm. Ikseb għajjnuna medika immedjatament, jekk ikkollok is-sintomi li ġejjin: tgħaddi demm fl-ippurgar jew tgħaddi ippurgar iswed, uġiġi fl-istonku, sogħla/tirremetti d-demm.
- Tista' wkoll tiżviluppa **telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew thossock konfuż (sinjali ta' effett konjittiv).** Avapritinib jista' xi kultant jibdel il-mod kif taħseb u kif tiftakar l-informazzjoni. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek f'każ li tesperjenza dawn is-sintomi jew f'każ li membru tal-familja, min jieħu hsiebek jew xi hadd li taf jinduna li qed tibda tinsa jew issir konfuż.
- Waqt it-trattament b'din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek minnufih **jekk titqawwa fil-piż malajr hafna, tiżviluppa nefha fil-wiċċ jew fid-dirghajn/riġlejn, ikollok diffikultà biex tieħu n-nifs jew tibda taqta' nifsek.** Din il-mediċina tista' tikkawża li ġismek iżomm l-ilma (żamma ta' fluwidu severa).
- Avapritinib jista' jikkawża **anormalità tar-ritmu tal-qalb tiegħek.** It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet biex jevalwa dawn il-problemi waqt it-trattament tiegħek b'avapritinib. Għid lit-tabib tiegħek jekk thossock stordut, thoss ħass hażin, jew jekk qalbek tibda thabba b'mod anormali waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.
- Jista' jkollok **problemī severi fl-istonku u fl-imsaren (dijarea, nawsja u rimettar).** Ikseb għajjnuna medika immedjatament jekk ikkollok dawn is-sintomi.
- Tista' ssir **aktar sensittiv ghax-xemx** waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina. Huwa importanti li tkopri żoni tal-ġilda esposti ghax-xemx u tuża krema tal-protezzjoni mix-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx (SPF - sun protection factor).

Waqt li tkun qed tieħu avapritinib, it-tabib tiegħek ser jgħidlik biex tagħmel testijiet tad-demm regolari. Il-piż tiegħek ser jiġi wkoll imkejjel regolarment.

Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 4.

Tfal u adolexxenti

AYVAKYT ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini ohra u AYVAKYT

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħad dan l-ahħar jew tista' tieħu xi mediċini ohra. AYVAKYT jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu mediċini ohra, u ġerti mediċini ohra jistgħu jaffettwaw kif taħdem din il-mediċina.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin qabel ma tieħu AYVAKYT:

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ta' avapritinib u jistgħu jżidu l-effetti sekondarji tiegħu:

- Boceprevir – użat biex tiġi ttrattata l-epatite C

- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – użati biex jiġu ttrattati l-infezzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – użati biex jiġu ttrattati infezzjonijiet batteriči
- Itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole – użati biex jiġu ttrattati infezzjonijiet fungali serji
- Conivaptan – użat biex jiġu ttrattati livelli baxxi ta' sodium fid-dem (iponatrimija)

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqas l-effetti ta' avapritinib:

- Rifampicin – użat biex jiġu ttrattati t-tuberkuloži (TB) u xi infezzjonijiet batteriči oħra
- Carbamazepine, phenytoin, fosphenytoin, primidone, phenobarbital – użati biex tiġi ttrattata l-epilessija
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) – mediċina magħmula mill-ħnejjex użata għad-depressjoni
- Bosentan – użat biex tiġi ttrattata l-pressjoni tad-demm għolja
- Efavirenz u etravirine – użati biex jiġu ttrattati infezzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Modafinil – użat biex jiġu ttrattati disturbi tal-irraqad
- Dabrafenib – użat biex jiġu ttrattati ġertu kankri
- Nafcillin – użat biex jiġu ttrattati infezzjonijiet batteriči
- Dexamethasone – użat biex inaqqsas l-infjammazzjoni

Din il-mediċina tista' taffettwa kemm jaħdmu l-mediċini li ġejjin jew iżidu l-effetti sekondarji tagħhom:

- Alfentanil – użat biex jikkontrolла l-uġiġħ waqt operazzjonijiet u proċeduri mediċi
- Atazanavir – użat biex jiġu ttrattati infezzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Midazolam – użat ghall-anestesijsa, sedazzjoni jew biex inaqqsas l-ansjetà
- Simvastatin – użat biex jikkura l-kolesterol għoli
- Sirolimus, tacrolimus – użati biex jipprevjenu r-rifjut ta' trapjant ta' organu

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu kwalunkwe mediċina.

AYVAKYT ma' ikel u xorb

M'għandekx tixrob meraq tal-grapefruit jew tiekol grapefruit waqt li tkun qed tieħu trattament b'AYVAKYT.

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tqala

Din il-mediċina mhix rakkodata biex tintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Evita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'din il-mediċina peress li tista' tagħmel īxsara lit-tarbija fil-ġuf. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskji potenzjali li tieħu AYVAKYT waqt it-tqala.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja jekk intix tqila qabel tibda t-trattament b'din il-mediċina.

In-nisa li jistgħu johorgu tqal għandhom jużaw kontraċċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 6 ġimħat wara t-tlestija tat-trattament. Irġiel bi shab nisa li jistgħu johorgu tqal għandhom jużaw kontraċċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimħtejn wara t-tlestija tat-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi ta' kontraċċezzjoni effettivi li jistgħu jkunu tajbin għalik.

Treddiġ

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'. Mhux magħruf jekk AYVAKYT jgħaddix fil-ħalib tas-sider. M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'din il-mediċina u għal mill-inqas ġimħtejn wara l-aħħar doża. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-ahjar mod kif titma' lit-tarbija matul dan iż-żmien.

Fertility

AYVAKYT jista' jikkawża problemi ta' fertilità fl-irġiel u fin-nisa. Kellem lit-tabib tiegħek jekk dan huwa ta' thassib għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

AYVAKYT jista' jikkawża sintomi li jaffettwaw il-ħila tiegħek li tikkonċentra u tirreagixxi (ara sezzjoni 4). Għalhekk, AYVAKYT jista' jinfluwenza l-ħila biex issuq u thadde magni. Oqgħod attent ħafna meta ssuq karozza jew thadde magni jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji.

AYVAKYT fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu AYVAKYT

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Liema qawwa ta' AYVAKYT għandek tuża

Id-doża rakkomanda ta' AYVAKYT se tiddependi mill-marda tiegħek – ara hawn taħt. AYVAKYT jiġi f'pilloli ta' qawwa differenti. Il-qawwiet huma 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg u 300 mg. It-tabib tiegħek se jagħtk parir dwar il-qawwa u n-numru ta' pilloli li għandek tieħu.

Trattament ta' AdvSM

Id-doża rakkomanda hija ta' 200 mg mill-ħalq darba kuljum.

Jekk għandek problemi fil-fwied, it-tabib tiegħek jista' jibdiek fuq doża aktar baxxa ta' AYVAKYT.

Jekk ikollok effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża tiegħek, iwaqqafha temporanjament jew iwaqqaf it-trattament b'mod permanenti. Tibdilx id-doża tiegħek jew tieqaf tieħu AYVAKYT sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

Ibla' l-pillola(i) AYVAKYT shiħa/shaħ ma' tazza ilma, fuq stonku vojt. Tikolx għal mill-anqas sagħtejn qabel u għal mill-inqas siegħa wara li tieħu AYVAKYT.

Jekk tirremetti wara li tieħu doża ta' AYVAKYT, tħux doża oħra. Hu d-doża li jkun imiss fil-ħin skedat tiegħek.

Jekk tieħu AYVAKYT aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tkun hadt wisq pilloli, kellem lit-tabib tiegħek immedjatamente. Jista' jkollok bżonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tieħu AYVAKYT

Jekk tinsa tieħu doża ta' AYVAKYT, ġudha malli tiftakar kemm-il darba d-doża skedata li jmiss tiegħek tkun fi żmien 8 sīgħat. Hu d-doża li jkun imiss fil-ħin normali tiegħek.

Tħux żewġ doži fi żmien 8 sīgħat biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediciċina oħra, din il-mediciċina tista' tikkawża effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

L-aktar effetti sekondarji serji

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn li ġejjin (ara wkoll sezzjoni 2.):

- uġiġi ta' ras qawwi, problemi fil-vista, ngħas qawwi, dghufija severa fuq naħha waħda ta' ġismek (sinjali ta' hruġ ta' demm fil-moħħ)
- telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew konfużjoni (sinjali ta' effett konjittiv)

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- bidla fit-togħma
- telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew konfużjoni (effetti konjittivi)
- dijarea
- dardir, tqalligh u rimettar
- tibdil fil-kulur tax-xagħar
- nefha (eż. saqajn, għaksa, wiċċċ, ghajn, ġog).
- għeja
- testijiet tad-demm li juru livelli baxxi ta' pjastrini, hafna drabi assoċjati ma' tbengħil jew fsada malajr
- testijiet tad-demm li juru tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija) u fiċ-ċelluli bojod tad-demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- uġiġi ta' ras
- sturdament
- sensazzjoni mnaqqsa, tnemnim, tingiż, jew żieda fis-sensittivitā għall-uġiġi fid-dirghajn u fir-riglejn
- hruġ ta' demm fil-moħħ tiegħek
- żieda fil-produzzjoni tad-dmugħ
- tinfaraġ
- qtugħi ta' nifs
- hruq ta' stonku
- żieda fil-fluwidu fl-addome
- nixfa li taffettwa l-għajnejn, ix-xufftejn, il-halq u l-ġilda
- stitikezza, gass
- uġiġi fl-addome (fiż-żaqq)
- hruġ ta' demm gastrointestinali
- raxx
- telf ta' xagħar
- ugħiġi
- żieda fil-piż
- bidliet fl-attività elettrika tal-qalb
- tbenġil
- testijiet tad-demm li juru żieda fl-istress fuq il-fwied u livelli għoljin tal-bilirubina, sustanza li tiġi prodotta mill-fwied

Mħux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- fluwidu madwar il-qalb
- ġilda hamra jew bil-ħakk
- it-testijiet tad-demm juru tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muuwiex elenkat f'dan il-fultett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tīgi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediciċina.

5. Kif tahżen AYVAKYT

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkunu l-kartuna ta' barra wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar għurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-flixkun għandu l-ħsara jew juri sinjali ta' tbagħbis.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fi AYVAKYT

- Is-sustanza attiva hi avapritinib. Kull pillola mikṣija b'rita fiha 50 mg avapritinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma
 - Il-qalba tal-pillola fiha: microcrystalline cellulose, copovidone, croscarmellose sodium u magnesium stearate (ara sejjoni 2 "AYVAKYT fih sodium")
 - Il-kisja tal-pillola fiha: talc, macrogol 3350, poly(vinyl alcohol), u titanium dioxide (E171).

Kif jidher AYVAKYT u l-kontenut tal-pakkett

AYVAKYT 50 mg pilloli mikṣija b'rita huma pilloli tondi, bojod b'dijametru ta' 6 mm, imnaqqxa b"BLU" fuq naħha waħda u "50" fuq in-naħha l-oħra.

AYVAKYT huwa fornut fi flixkun li fih 30 pillola mikṣija b'rita. Kull kaxxa tal-kartun fiha flixkun wieħed.

Żomm il-kontenitħur tad-dessikant fil-flixkun.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokal i-tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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/ Tel/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Din il-mediċina ngħatat ‘approvazzjoni kondizzjonali’.

Dn ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta’ informazzjoni gdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieg.

Sorsi oħra ta’ informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

AYVAKYT 100 mg pilloli miksija b'rita avapritinib

▼ Dan il-prodott medicinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonal. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni gdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrab.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu AYVAKYT u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu AYVAKYT
3. Kif għandek tieħu AYVAKYT
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahżen AYVAKYT
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu AYVAKYT u għalxiex jintuża

X'inhu AYVAKYT

AYVAKYT huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva avapritinib.

Għalxiex jintuża AYVAKYT

AYVAKYT jintuża fl-adulti biex jittratta:

- tip ta' kanċer tal-passaġġ digħidiv imsejja ġiġi tumur stromali gastrointestinali (GIST - gastrointestinal stromal tumour), meta ma jistax jigi ttrattat b'operazzjoni (ma jistax jitneħħha) jew ikun infirex f'partijiet oħra tal-ġisem (metastatiku) u li jkollu mutazzjoni specifika (D842V) fil-ġene għal kinaži tal-proteina ta' alfa ricettur ta' fattur ta' tkabbir derivat mill-pjastrini (PDGFRA).
- mastoċitozi sistemika aggressiva (ASM), mastoċitozi sistemika b'neoplażma ematologika assocjata (SM-AHN), jew lewkimja taċ-ċellula mast (MCL), wara mill-inqas terapija sistemika wahda. Dawn huma disturbi li fihom il-ġisem jipprodu wi sq-ċelluli mast, tip ta' ċellula bajda tad-demm. Is-sintomi jiġu kkawżati meta wi sq-ċelluli mast jidħlu f'diversi organi tal-ġisem tiegħek, bħall-fwied, il-mudullun jew il-milsa. Dawn iċ-ċelluli mast jirrilaxxaw ukoll sustanzi bħall-istamina li jikkawżaw diversi sintomi ġenerali li jista' jkun li tesperjenza kif ukoll ħsara lill-organi involuti.

ASM, SM-AHN u MCL kollettivament jissejħu mastoċitozi sistemika avvanzata (AdvSM).

Kif jaħdem AYVAKYT

AYVAKYT iwaqqaf l-attività ta' grupp ta' proteini fil-ġisem li jissejħu kinażjiet. Iċ-ċelluli mast f'pazjenti b'AdvSM jew iċ-ċelluli li jagħmlu l-kanċer normalment ikollhom bidliet (mutazzjonijiet) fil-ġeni involuti biex jagħmlu kinażjiet spċifici assocjati mat-tkabbir u l-firxa ta' dawn iċ-ċelluli.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem AYVAKYT jew għaliex din il-mediċina ġiet mogħtija lilek, jekk jogħġibok staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu AYVAKYT

Tieħu AYVAKYT:

- jekk inti allergiku għal avapritinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu AYVAKYT:

- **Jekk kellek anewriżmu vaskulari** (sporgiment u dghufja ta' ħajt ta' vina/arterja tad-demm) jew **ħruġ ta' demm fil-mohħ f'din l-ahħar sena.**
- **jekk għandek ghadd ta' pjastrini baxx.**
- **jekk qed tieħu xi mediċina li traqqaq id-demm biex tipprevjeni emboli tad-demm bħal warfarin jew phenprocoumon.**

Oqgħod attent ħafna b'din il-mediċina:

- Tista' tiżviluppa sintomi bħal **uġiġħ ta' ras qawwi, problemi fil-vista, ngħas qawwi, jew dghufja severa fuq naħha wahda ta' ġismek (sinjalji ta' ħruġ ta' demm fil-mohħ).** Jekk iseħħu dawn, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament u waqqaf it-trattament temporanġament. Għal pazjenti b'AdvSM, it-tabib tiegħek se jevalwa l-ġħadd ta' pjastrini tiegħek qabel tibda t-trattament u se jimmonitorjah kif meħtieġ waqt it-trattament tiegħek b'avapritinib.
- It-trattament b'din il-mediċina jista' jwassal għal **riskju oħla ta' ħruġ ta' demm.** Avapritinib jista' jikkawża ħruġ ta' demm fis-sistema dighestiva bħal fl-istonku, fir-rektum jew fl-imsaren. F'pazjenti b'GIST, avapritinib jista' jikkawża wkoll ħruġ ta' demm fil-fwied, kif ukoll ħruġ ta' demm tat-tumur. Għid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi problemi ta' ħruġ ta' demm. Qabel ma tibda tieħu avapritinib, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħmel it-testijiet tad-demm. Ikseb ghajnejna medika immedjatament jekk ikkollok is-sintomi li gejjin: tgħaddi demm fl-ippurgar jew tgħaddi ippurgar iswed, uġiġħ fl-istonku, sogħla/tirremetti d-demm.
- Tista' wkoll tiżviluppa **telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew thossock konfuż (sinjalji ta' effett konjittiv).** Avapritinib jista' xi kultant jibdel il-mod kif taħseb u kif tiftakar l-informazzjoni. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek f'każ li tesperjenza dawn is-sintomi jew f'każ li membru tal-familja, min jieħu hsiebek jew xi hadd li taf jinduna li qed tibda tinsa jew issir konfuż.
- Waqt it-trattament b'din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek minnufih **jekk titqawwa fil-piż malajr hafna, tiżviluppa nefha fil-wiċċ jew fid-dirghajn/riġlejn, ikkollok diffikultà biex tieħu n-nifs jew tibda taqta' nifsek.** Din il-mediċina tista' tikkawża li ġismek iżomm l-ilma (żamma ta' fluwidu severa).
- Avapritinib jista' jikkawża **anormalitā tar-ritmu tal-qalb tiegħek.** It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet biex jevalwa dawn il-problemi waqt it-trattament tiegħek b'avapritinib. Għid lit-tabib tiegħek jekk thossock stordut, thoss hass hażin, jew jekk qalbek tibda thabbat b'mod anormali waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.
- Jista' jkollok **problem severi fl-istonku u fl-imsaren (dijarea, nawsja u rimettar).** Ikseb ghajnejna medika immedjatament jekk ikkollok dawn is-sintomi.
- Tista' ssir **aktar sensittiv ghax-xemx** waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina. Huwa importanti li tkopri żoni tal-ġilda esposti ghax-xemx u tuża krema tal-protezzjoni mix-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx (SPF - sun protection factor).

Waqt li tkun qed tieħu avapritinib, it-tabib tiegħek ser jgħidlek biex tagħmel testijiet tad-demm regolari. Il-piż tiegħek ser jiġi wkoll imkejjel regolarmen.

Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 4.

Tfal u adolexxenti

AYVAKYT ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti taħbi it-18-il sena. Tagħix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħbi it-18-il sena.

Mediċini oħra u AYVAKYT

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-ahħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. AYVAKYT jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu mediċini oħra, u certi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw kif taħdem din il-mediċina.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin qabel ma tieħu AYVAKYT:

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ta' avapritinib u jistgħu jżidu l-effetti sekondarji tiegħu:

- Boceprevir – użat biex tiġi ttrattata l-epatite Ċ
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – użati biex jiġu ttrattati l-infezzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – użati biex jiġu ttrattati infezzjonijiet batterici
- Itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole – użati biex jiġu ttrattati infezzjonijiet fungali serji
- Conivaptan – użat biex jiġu ttrattati livelli baxxi ta' sodium fid-demm (iponatrimija)

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effetti ta' avapritinib:

- Rifampicin – użat biex jiġu ttrattati t-tuberkuloži (TB) u xi infezzjonijiet batterici oħra
- Carbamazepine, phenytoin, fosphenytoin, primidone, phenobarbital – użati biex tiġi ttrattata l-epilessija
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) – mediċina magħmula mill-ħnejjex użata għad-depressjoni
- Bosentan – użat biex tiġi ttrattata l-pressjoni tad-demm għolja
- Efavirenz and etravirine – użati biex jiġu ttrattati infezzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Modafinil – użat biex jiġu ttrattati disturbi tal-irqad
- Dabrafenib – użat biex jiġu ttrattati ġertu kankri
- Nafcillin – użat biex jiġu ttrattati infezzjonijiet batterici
- Dexamethasone – użat biex inaqqs l-infjammazzjoni

Din il-mediċina tista' taffettwa kemm jaħdmu l-mediċini li ġejjin jew iżidu l-effetti sekondarji tagħhom:

- Alfentanil – użat biex jikkontrolla l-ugħiġi waqt operazzjonijiet u proceduri medici
- Atazanavir – użat biex jiġu ttrattati infezzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Midazolam – użat għall-anestesija, sedazzjoni jew biex inaqqs l-ansjetà
- Simvastatin – użat biex jikkura l-kolesterol għoli
- Sirolimus, tacrolimus – użati biex jipprevjenu r-rifjut ta' trapjant ta' organu

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu kwalunkwe mediċina.

AYVAKYT bl-ikel u x-xorb

M'għandekx tixrob meraq tal-grapefruit jew tiekol grapefruit waqt li tkun qed tieħu trattament b'AYVAKYT.

Tqala, treddiġi u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tqala

Din il-mediċina mhix rakkomandata biex tintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod čar. Evita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'din il-mediċina peress li tista' tagħmel īxsara lit-tarbija fil-ġuf. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskji potenzjali li tieħu AYVAKYT waqt it-tqala.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja jekk intix tqila qabel tibda t-trattament b'din il-mediċina.

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 6 ġimħat wara t-tlestitja tat-trattament. Irġiel bi shab nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom

jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimaginej wara t-tlestitja tat-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi ta' kontraċezzjoni effettivi li jistgħu jkunu tajbin għalik.

Treddiġi

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'. Mhux magħruf jekk AYVAKYT jgħaddix fil-halib tas-sider. M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'din il-medicina u għal mill-inqas ġimaginej wara l-ahħar doża. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-ahħar mod kif titma' lit-tarbijsa matul dan iż-żmien.

Fertility

AYVAKYT jista' jikkawża problemi ta' fertilità fl-irġiel u fin-nisa. Kellem lit-tabib tiegħek jekk dan huwa ta' tkhassib għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

AYVAKYT jista' jikkawża sintomi li jaffettwaw il-ħila tiegħek li tikkonċentra u tirreagħixxi (ara sejjoni 4). Għalhekk, AYVAKYT jista' jinfluwenza l-ħila biex issuq u thadde magni. Oqghod attent ħafna meta ssuq karozza jew thadde magni jekk ikkollok dawn l-effetti sekondarji.

AYVAKYT fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment “hielsa mis-sodium”.

3. Kif għandek tieħu AYVAKYT

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eż-żarr tat-tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikkollok xi dubju.

Liema qawwa ta' AYVAKYT għandek tuża

Id-doża rakkomandata ta' AYVAKYT se tiddependi mill-marda tiegħek – ara hawn taħt. AYVAKYT jiġi f'pilloli ta' qawwa differenti. Il-qawwiet huma 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg u 300 mg. It-tabib tiegħek se jagħti parir dwar il-qawwa u n-numru ta' pilloli li għandek tieħu.

Trattament ta' GIST

Id-doża rakkomandata hija ta' 300 mg mill-ħalq darba kuljum.

Trattament ta' AdvSM

Id-doża rakkomandata hija ta' 200 mg mill-ħalq darba kuljum.

Jekk għandek problemi fil-fwied, it-tabib tiegħek jista' jibdiek fuq doża aktar baxxa ta' AYVAKYT.

Jekk ikkollok effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża tiegħek, tieqaf temporanġament jew twaqqaq it-trattament b'mod permanenti. Tibdilx id-doża tiegħek jew tieqaf tieħu AYVAKYT sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

Ibla' l-pillola(i) AYVAKYT shiħa/shaħħ ma' tazza ilma, fuq stonku vojt. Tikolx għal mill-anqas sagħtejn qabel u għal mill-inqas siegħha wara li tieħu AYVAKYT.

Jekk tirremetti wara li tieħu doża ta' AYVAKYT, tiħux doża oħra. Hu d-doża li jkun imiss fil-ħin skedat tiegħek.

Jekk tieħu AYVAKYT aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tkun ħadt wisq pilloli, kellem lit-tabib tiegħek immedjatamente. Jista' jkollok bżonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tieħu AYVAKYT

Jekk tinsa tieħu doża ta' AYVAKYT, ħudha malli tiftakar kemm-il darba d-doża skedata li jmiss tiegħek tkun fi żmien 8 sīgħat. Hu d-doża li jkun imiss fil-ħin normali tiegħek.

Tihux żewġ doži fi' żmien 8 sigħat biex tpatti għal doža li tkun insejt tieħu.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediciċina oħra, din il-mediciċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-aktar effetti sekondarji serji

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn li ġejjin (ara wkoll sezzjoni 2.):

- uġiġi ta' ras qawwi, problemi fil-vista, ngħas qawwi, dghufija severa fuq naħha waħda ta' ġismek (sinjal ta' hrug ta' demm fil-mohħ)
- telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew konfużjoni (sinjal ta' effett konjittiv)

Effetti sekondarji oħra f'pazjenti b'GIST jistgħu jinkludu

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- tnaqqis fl-apptit
- telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew konfużjoni (effetti konjittivi)
- sturdament
- togħma mibdula
- žieda fil-produzzjoni tad-dmugħ
- uġiġi addominali (fiż-żaqqa)
- dardir, tqalligh u rimettar
- dijarea
- nixfa li taffettwa l-ghajnejn, ix-xufftejn, il-ħalq u l-ġilda
- hrug ta' stonku
- bidla fil-kulur tax-xagħar
- raxx
- nefha (eż. saqajn, għaksa, wiċċċ, għajn, ġog)
- għeja
- testijiet tad-demm li juru tnaqqis fiċċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija) u fiċċ-ċelluli bojod tad-demm
- testijiet tad-demm li juru žieda fl-istress fuq il-fwied u livelli għoljin ta' bilirubina, sustanza prodotta mill-fwied

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- għajnej hamra jew bl-uġiġi, vista mċajpra
- deidratazzjoni
- livell baxx ta' albumina fid-demm
- depressjoni
- ansjetà
- problemi biex torqod (nuqqas ta' rqad)
- hrug ta' demm fil-mohħ
- sensazzjoni mnaqqsa, tnemnim, tingiż, jew žieda fis-sensittivitā għall-uġiġi fid-dirghajn u fir-riglejn
- thossox dghajjef jew ikollok ngħas mhux tas-soltu
- taħwid fid-diskors jew vuċi maħnuqa
- disturb fil-moviment
- uġiġi ta' ras
- roghda
- hrug ta' demm mill-ġħajnejn
- sensittivitā akbar għad-dawl
- žieda fil-pressjoni tad-demm
- qtugħi ta' nifs
- imnieħer misdud

- sogħla inkluż sogħla li tiproduċi l-mukus
- hruġ ta' demm gastrointestinali
- žieda fil-fluwidu fl-addome
- stitikezza, gass
- diffikultà biex tibla'
- uġiġħ fil-ħalq, xufftejn jew ilsien, traxx
- žieda fil-produzzjoni tal-bžieq
- ġilda hamra jew bil-ħakk
- tibdil fil-kulur tal-ġilda
- telf tax-xagħar
- uġiġħ
- spażmi fil-muskoli
- demm fl-awrina
- deni jew sensazzjoni ta' skumdità ġenerali
- bidliet fl-attività elettrika tal-qalb
- žieda jew telf fil-piż
- testijiet tad-demm li juru livell baxx ta' plejtlits fid-demm, ħafna drabi assoċjati ma' tbenġil jew hruġ ta' demm facilment
- testijiet tad-demm li juru ammonti mibdula ta' minerali fid-demm
- testijiet tad-demm li juru tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- testijiet tad-demm li juru žieda fil-kollass tal-muskoli

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- hruġ ta' demm fit-tumur
- fluwidu madwar il-qalb
- hruġ ta' demm fil-fwied

Effetti sekondarji oħra f'pazjenti b'AdvSM jistgħu jinkludu

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- bidla fit-togħma
- telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew konfużjoni (effetti konjittivi)
- dijarea
- dardir, tqalligħ u rimettar
- tibdil fil-kulur tax-xagħar
- nefha (eż. saqajn, għaksa, wiċċċ, għajjn, ġog)
- għeja
- testijiet tad-demm li juru livelli baxxi ta' pjastrini, ħafna drabi assoċjati ma' tbenġil jew fsada malajr
- testijiet tad-demm li juru tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija) u fiċ-ċelluli bojod tad-demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- uġiġħ ta' ras
- sturdament
- sensazzjoni mnaqqsa, tnemnim, tingiż, jew žieda fis-sensittivitā għall-uġiġħ fid-dirghajn u fir-riglejn
- hruġ ta' demm fil-mohħ tiegħek
- žieda fil-produzzjoni tad-dmugħ
- tinfaraġ
- qtugħi ta' nifs
- hruq ta' stonku
- žieda fil-fluwidu fl-addome
- nixfa li taffettwa l-ħajnejn, ix-xufftejn, il-ħalq u l-ġilda
- stitikezza, gass
- uġiġħ fl-addome (fiz-żaqqa)
- hruġ ta' demm gastrointestinali

- raxx
- telf ta' xagħar
- ugħiġ
- żieda fil-piż
- bidliet fl-attività elettrika tal-qalb
- tbengil
- testijiet tad-demm li juru żieda fl-istress fuq il-fwied u livelli għoljin tal-bilirubina, sustanza li tiġi prodotta mill-fwied

Mħux komuni (jistgħu jaffettaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- fluwidu madwar il-qalb
- ġilda ħamra jew bil-hakk
- it-testijiet tad-demm juru tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurta ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen AYVAKYT

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhix u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkunu l-kartuna ta' barra wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna specjal.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-flixkun għandu l-ħsara jew juri sinjali ta' tbagħbis.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għaddekk tuża. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fihi AYVAKYT

- Is-sustanza attiva hi avapritinib. Kull pillola mikṣija b'rita fiha 100 mg avapritinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma
 - Il-qalba tal-pillola fiha: microcrystalline cellulose, copovidone, croscarmellose sodium u magnesium stearate (ara sezzjoni 2 "AYVAKYT fih sodium")
 - Il-kisja tal-pillola fiha: talc, macrogol 3350, poly(vinyl alcohol), u titanium dioxide (E171).
 - Il-linka għall-istampar fiha: Shellac Glaze 45% (20% esterifikat) f'ethanol, Brilliant Blue FCF (E133), titanium dioxide (E171), black iron oxide (E172) u propylene glycol.

Kif jidher AYVAKYT u l-kontenut tal-pakkett

AYVAKYT 100 mg pilloli mikṣija b'rita huma pilloli tondi, bojod b'dijametru ta' 9 mm, stampati b'linka blu "BLU" fuq naħha waħda u "100" fuq in-naħha l-oħra.

AYVAKYT huwa fornut fi flixkun li fih 30 pillola mikṣija b'rita. Kull kaxxa tal-kartun fiha flixkun wieħed.

Żomm il-kontenitħ tad-dessikant fil-flixkun.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokal i-tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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/ Tel/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Din il-mediċina ngħatat ‘approvazzjoni kondizzjonali’.

Dn ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta’ informazzjoni gdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jigi aġġornat kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta’ informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

AYVAKYT 200 mg pilloli miksija b'rita avapritinib

▼ Dan il-prodott medicinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonal. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni gdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrab.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu AYVAKYT u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu AYVAKYT
3. Kif għandek tieħu AYVAKYT
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahżen AYVAKYT
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu AYVAKYT u għalxiex jintuża

X'inhu AYVAKYT

AYVAKYT huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva avapritinib.

Għalxiex jintuża AYVAKYT

AYVAKYT jintuża fl-adulti biex jittratta:

- tip ta' kanċer tal-passaġġ digħidiv imsejjah tumur stromali gastrointestinali (GIST - gastrointestinal stromal tumour), meta ma jistax jigi ttrattat b'operazzjoni (ma jistax jitneħħha) jew ikun infirex f'partijiet oħra tal-ġisem (metastatiku) u li jkollu mutazzjoni specifika (D842V) fil-ġene għal kinaži tal-proteina ta' alfa ricettur ta' fattur ta' tkabbir derivat mill-pjastrini (PDGFRA).
- mastoċitozi sistemika aggressiva (ASM), mastoċitozi sistemika b'neoplażma ematologika assocjata (SM-AHN), jew lewkimja taċ-ċellula mast (MCL), wara mill-inqas terapija sistemika wahda. Dawn huma disturbi li fihom il-ġisem jipproduci wisq ċelluli mast, tip ta' ċellula bajda tad-demm. Is-sintomi jiġu kkawżati meta wisq ċelluli mast jidħlu f'diversi organi tal-ġisem tiegħek, bħall-fwied, il-mudullun jew il-milsa. Dawn iċ-ċelluli mast jirrilaxxaw ukoll sustanzi bħall-istamina li jikkawżaw diversi sintomi ġenerali li jista' jkun li tesperjenza kif ukoll ħsara lill-organi involuti.

ASM, SM-AHN u MCL kollettivament jissejħu mastoċitozi sistemika avvanzata (AdvSM).

Kif jaħdem AYVAKYT

AYVAKYT iwaqqaf l-attività ta' grupp ta' proteini fil-ġisem li jissejħu kinażjiet. Iċ-ċelluli mast f'pazjenti b'AdvSM jew iċ-ċelluli li jagħmlu l-kanċer normalment ikollhom bidliet (mutazzjonijiet) fil-ġeni involuti biex jagħmlu kinażjiet specifici assocjati mat-tkabbir u l-firxa ta' dawn iċ-ċelluli.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem AYVAKYT jew ghaliex din il-mediċina għiet mogħtija lilek, jekk jogħġebok staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu AYVAKYT

Tieħux AYVAKYT:

- jekk inti allerġiku għal avapritinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu AYVAKYT:

- **Jekk kellek anewriżmu vaskulari** (sporgiment u dghufija ta' ħajt ta' vina/arterja tad-demm) jew **ħruġ ta' demm fil-mohħ f'din l-aħħar sena.**
- **jekk għandek ghadd ta' pjastrini baxx.**
- **jekk qed tieħu xi mediċina li traqqaq id-demm biex tipprevjeni emboli tad-demm bħal warfarin jew phenprocoumon.**

Oqgħod attent ħafna b'din il-mediċina:

- Tista' tiżviluppa sintomi bħal **uġiġi ta' ras qawwi, problemi fil-vista, ngħas qawwi, jew dghufija severa fuq naħa wahda ta' ġismek (sinjal ta' ħruġ ta' demm fil-mohħ).** Jekk iseħħu dawn, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament u waqqaf it-trattament temporanġament. Għal pazjenti b'AdvSM, it-tabib tiegħek se jevalwa l-ghadd ta' pjastrini tiegħek qabel tibda t-trattament u se jimmonitorjah kif meħtieg waqt it-trattament tiegħek b'avapritinib.
- It-trattament b'din il-mediċina jista' jwassal għal **riskju oħla ta' ħruġ ta' demm.** Avapritinib jista' jikkawża ħruġ ta' demm fis-sistema diġestiva bhal fl-istonku, fir-rektum jew fl-imsaren. F'pazjenti b'GIST, avapritinib jista' jikkawża wkoll ħruġ ta' demm fil-fwied, kif ukoll ħruġ ta' demm tat-tumur. Għid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi problemi ta' ħruġ ta' demm. Qabel ma tibda tieħu avapritinib, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħmel it-testijiet tad-demm. Ikseb ghajjnuna medika immedjatament jekk ikkollok is-sintomi li ġejjin: tghaddi demm fl-ippurgar jew tgħaddi ippurgar iswed, uġiġi fl-istonku, soħħla/tirremetti d-demm.
- Tista' wkoll tiżviluppa **telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew thossok konfuż (sinjal ta' effett konjittiv).** Avapritinib jista' xi kultant jibdel il-mod kif taħseb u kif tiftakar l-informazzjoni. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek f'każ li tesperjenza dawn is-sintomi jew f'każ li membru tal-familja, min jieħu hsiebek jew xi hadd li taf jinduna li qed tibda tinsa jew issir konfuż.
- Waqt it-trattament b'din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek minnufi jekk **titqawwa fil-piż malajr hafna, tiżviluppa nefha fil-wiċċ jew fid-dirghajn/riġlejn, ikkollok diffikultà biex tieħu n-nifs jew tibda taqta' nifsek.** Din il-mediċina tista' tikkawża li ġismek iżomm l-ilma (żamma ta' fluwidu severa).
- Avapritinib jista' jikkawża **anormalità tar-ritmu tal-qalb tiegħek.** It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet biex jevalwa dawn il-problemi waqt it-trattament tiegħek b'avapritinib. Għid lit-tabib tiegħek jekk thosso stordut, thoss hasseha, jew jekk qalbek tibda tħabbat b'mod anormali waqt li tkun qed tieħu din il-medicina.
- Jista' jkollok **problemi severi fl-istonku u fl-imsaren (dijarea, nawsja u rimettar).** Ikseb ghajjnuna medika immedjatament jekk ikkollok dawn is-sintomi.
- Tista' ssir **aktar sensittiv għax-xemx** waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina. Huwa importanti li tkopri żoni tal-ġilda esposti ghax-xemx u tuża krema tal-protezzjoni mix-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx (SPF - sun protection factor).

Waqt li tkun qed tieħu avapritinib, it-tabib tiegħek ser jgħidlek biex tagħmel testijiet tad-demm regolari. Il-piż tiegħek ser jiġi wkoll imkejjel regolarment.

Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 4.

Tfal u adolexxenti

AYVAKYT ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti taħbi it-18-il sena. Tagħix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħbi it-18-il sena.

Mediċini oħra u AYVAKYT

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-ahħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. AYVAKYT jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu mediċini oħra, u certi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw kif taħdem din il-mediċina.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin qabel ma tieħu AYVAKYT:

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ta' avapritinib u jistgħu jżidu l-effetti sekondarji tiegħu:

- Boceprevir – użat biex tiġi ttrattata l-epatite Ċ
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – użati biex jiġu ttrattati l-infezzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – użati biex jiġu ttrattati infezzjonijiet batterici
- Itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole – użati biex jiġu ttrattati infezzjonijiet fungali serji
- Conivaptan – użat biex jiġu ttrattati livelli baxxi ta' sodium fid-demm (iponatrimija)

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effetti ta' avapritinib:

- Rifampicin – użat biex jiġu ttrattati t-tuberkuloži (TB) u xi infezzjonijiet batterici oħra
- Carbamazepine, phenytoin, fosphenytoin, primidone, phenobarbital – użati biex tiġi ttrattata l-epilessija
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) – mediċina magħmula mill-ħnejjex użata għad-depressjoni
- Bosentan – użat biex jiġu ttrattati l-pressjoni tad-demm għolja
- Efavirenz and etravirine – użati biex jiġu ttrattati infezzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Modafinil – użat biex jiġu ttrattati disturbi tal-irqad
- Dabrafenib – użat biex jiġu ttrattati ġertu kankri
- Nafcillin – użat biex jiġu ttrattati infezzjonijiet batterici
- Dexamethasone – użat biex inaqqs l-infjammazzjoni

Din il-mediċina tista' taffettwa kemm jaħdmu l-mediċini li ġejjin jew iżidu l-effetti sekondarji tagħhom:

- Alfentanil – użat biex jikkontrolla l-ugħiġi waqt operazzjonijiet u proceduri medici
- Atazanavir – użat biex jiġu ttrattati infezzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Midazolam – użat għall-anestesija, sedazzjoni jew biex inaqqs l-ansjetà
- Simvastatin – użat biex jikkura l-kolesterol għoli
- Sirolimus, tacrolimus – użati biex jipprevjenu r-rifjut ta' trapjant ta' organu

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu kwalunkwe mediċina.

AYVAKYT bl-ikel u x-xorb

M'għandekx tixrob meraq tal-grapefruit jew tiekol grapefruit waqt li tkun qed tieħu trattament b'AYVAKYT.

Tqala, treddiġi u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tqala

Din il-mediċina mhix rakkomandata biex tintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod čar. Evita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'din il-mediċina peress li tista' tagħmel īxsara lit-tarbija fil-ġuf. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskji potenzjali li tieħu AYVAKYT waqt it-tqala.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja jekk intix tqila qabel tibda t-trattament b'din il-mediċina.

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 6 ġimħat wara t-tleſtija tat-trattament. Irġiel bi shab nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom

jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimaginej wara t-tlestitja tat-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi ta' kontraċezzjoni effettivi li jistgħu jkunu tajbin għalik.

Treddiġ

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'. Mhux magħruf jekk AYVAKYT jgħaddix fil-halib tas-sider. M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'din il-medicina u għal mill-inqas ġimaginej wara l-ahħar doża. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-ahħar mod kif titma' lit-tarbijsa matul dan iż-żmien.

Fertility

AYVAKYT jista' jikkawża problemi ta' fertilità fl-irġiel u fin-nisa. Kellem lit-tabib tiegħek jekk dan huwa ta' tkhassib għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

AYVAKYT jista' jikkawża sintomi li jaffettwaw il-ħila tiegħek li tikkonċentra u tirreagħixxi (ara sejjoni 4). Għalhekk, AYVAKYT jista' jinfluwenza l-ħila biex issuq u thadde magni. Oqghod attent ħafna meta ssuq karozza jew thadde magni jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji.

AYVAKYT fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment “hielsa mis-sodium”.

3. Kif għandek tieħu AYVAKYT

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eż-żarr tat-tieb jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Liema qawwa ta' AYVAKYT għandek tuża

Id-doża rakkomandata ta' AYVAKYT se tiddependi mill-marda tiegħek – ara hawn taħt. AYVAKYT jiġi f'pilloli ta' qawwa differenti. Il-qawwiet huma 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg u 300 mg. It-tabib tiegħek se jagħti parir dwar il-qawwa u n-numru ta' pilloli li għandek tieħu.

Trattament ta' GIST

Id-doża rakkomandata hija ta' 300 mg mill-ħalq darba kuljum.

Trattament ta' AdvSM

Id-doża rakkomandata hija ta' 200 mg mill-ħalq darba kuljum.

Jekk għandek problemi fil-fwied, it-tabib tiegħek jista' jibdiek fuq doża aktar baxxa ta' AYVAKYT.

Jekk ikollok effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża tiegħek, tieqaf temporanġament jew twaqqaq it-trattament b'mod permanenti. Tibdilx id-doża tiegħek jew tieqaf tieħu AYVAKYT sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

Ibla' l-pillola(i) AYVAKYT shiħa/shaħħ ma' tazza ilma, fuq stonku vojt. Tikolx għal mill-anqas sagħtejn qabel u għal mill-inqas siegħha wara li tieħu AYVAKYT.

Jekk tirremetti wara li tieħu doża ta' AYVAKYT, tiħux doża oħra. Hu d-doża li jkun imiss fil-ħin skedat tiegħek.

Jekk tieħu AYVAKYT aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tkun ħadt wisq pilloli, kellem lit-tabib tiegħek immedjatamente. Jista' jkollok bżonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tieħu AYVAKYT

Jekk tinsa tieħu doża ta' AYVAKYT, ħudha malli tiftakar kemm-il darba d-doża skedata li jmiss tiegħek tkun fi żmien 8 sīgħat. Hu d-doża li jkun imiss fil-ħin normali tiegħek.

Tihux żewġ doži fi' żmien 8 sigħat biex tpatti għal doža li tkun insejt tieħu.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediciċina oħra, din il-mediciċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-aktar effetti sekondarji serji

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn li ġejjin (ara wkoll sezzjoni 2.):

- uġiġi ta' ras qawwi, problemi fil-vista, ngħas qawwi, dghufija severa fuq naħha waħda ta' ġismek (sinjal ta' hrug ta' demm fil-mohħ)
- telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew konfużjoni (sinjal ta' effett konjittiv)

Effetti sekondarji oħra f'pazjenti b'GIST jistgħu jinkludu

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- tnaqqis fl-apptit
- telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew konfużjoni (effetti konjittivi)
- sturdament
- togħma mibdula
- žieda fil-produzzjoni tad-dmugħ
- uġiġi addominali (fiż-żaqqa)
- dardir, tqalligh u rimettar
- dijarea
- nixfa li taffettwa l-ghajnejn, ix-xufftejn, il-ħalq u l-ġilda
- hrug ta' stonku
- bidla fil-kulur tax-xagħar
- raxx
- nefha (eż. saqajn, għaksa, wiċċċ, għajn, ġog)
- għeja
- testijiet tad-demm li juru tnaqqis fiċċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija) u fiċċ-ċelluli bojod tad-demm
- testijiet tad-demm li juru žieda fl-istress fuq il-fwied u livelli għoljin ta' bilirubina, sustanza prodotta mill-fwied

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- għajnej hamra jew bl-uġiġi, vista mċajpra
- deidratazzjoni
- livell baxx ta' albumina fid-demm
- depressjoni
- ansjetà
- problemi biex torqod (nuqqas ta' rqad)
- hrug ta' demm fil-mohħ
- sensazzjoni mnaqqsa, tnemnim, tingiż, jew žieda fis-sensittivitā għall-uġiġi fid-dirghajn u fir-riglejn
- thossox dghajjef jew ikollok ngħas mhux tas-soltu
- taħwid fid-diskors jew vuċi maħnuqa
- disturb fil-moviment
- uġiġi ta' ras
- roghda
- hrug ta' demm mill-ġħajnejn
- sensittivitā akbar għad-dawl
- žieda fil-pressjoni tad-demm
- qtugħi ta' nifs
- imnieħer misdud

- sogħla inkluż sogħla li tiproduċi l-mukus
- hruġ ta' demm gastrointestinali
- žieda fil-fluwidu fl-addome
- stitikezza, gass
- diffikultà biex tibla'
- ugħiġi fil-ħalq, xufftejn jew ilsien, traxx
- žieda fil-produzzjoni tal-bžieq
- ġilda hamra jew bil-ħakk
- tibdil fil-kulur tal-ġilda
- telf tax-xagħar
- ugħiġi
- spażmi fil-muskoli
- demm fl-awrina
- deni jew sensazzjoni ta' skumdità ġenerali
- bidliet fl-attività elettrika tal-qalb
- žieda jew telf fil-piż
- testijiet tad-demmm li juru livell baxx ta' plejtlits fid-demmm, ħafna drabi assoċjati ma' tbenġil jew hruġ ta' demm facilment
- testijiet tad-demmm li juru ammonti mibdula ta' minerali fid-demmm
- testijiet tad-demmm li juru tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- testijiet tad-demmm li juru žieda fil-kollass tal-muskoli

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- hruġ ta' demm fit-tumur
- fluwidu madwar il-qalb
- hruġ ta' demm fil-fwied

Effetti sekondarji oħra f'pazjenti b'AdvSM jistgħu jinkludu

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- bidla fit-togħma
- telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew konfużjoni (effetti konjittivi)
- dijarea
- dardir, tqalligħi u rimettar
- tibdil fil-kulur tax-xagħar
- nefha (eż. saqajn, għaksa, wiċċi, għajjn, ġog).
- għeja
- testijiet tad-demmm li juru livelli baxxi ta' pjastrini, ħafna drabi assoċjati ma' tbenġil jew fsada malajr
- testijiet tad-demmm li juru tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija) u fiċ-ċelluli bojod tad-demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- ugħiġi ta' ras
- sturdament
- sensazzjoni mnaqqsa, tnemnim, tingiż, jew žieda fis-sensittivitā għall-uġiġi fid-dirghajn u fir-riglejn
- hruġ ta' demm fil-mohħi tiegħek
- žieda fil-produzzjoni tad-dmugħ
- tinfaraġ
- qtugħi ta' nifs
- hruq ta' stonku
- žieda fil-fluwidu fl-addome
- nixfa li taffettwa l-ghajnejn, ix-xufftejn, il-ħalq u l-ġilda
- stitikezza, gass
- ugħiġi fl-addome (fiz-żaqqa)
- hruġ ta' demm gastrointestinali

- raxx
- telf ta' xagħar
- ugħiġ
- żieda fil-piż
- bidliet fl-attività elettrika tal-qalb
- tbengil
- testijiet tad-demm li juru żieda fl-istress fuq il-fwied u livelli għoljin tal-bilirubina, sustanza li tiġi prodotta mill-fwied

Mħux komuni (jistgħu jaffettaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- fluwidu madwar il-qalb
- ġilda ħamra jew bil-hakk
- it-testijiet tad-demm juru tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurta ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen AYVAKYT

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhix u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkunu l-kartuna ta' barra wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna specjal

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-flixkun għandu l-ħsara jew juri sinjali ta' tbagħbis.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għaddekk tuża. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fihi AYVAKYT

- Is-sustanza attiva hi avapritinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg avapritinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma
 - Il-qalba tal-pillola fiha: microcrystalline cellulose, copovidone, croscarmellose sodium u magnesium stearate(ara sezzjoni 2 "AYVAKYT fih sodium").
 - Il-kisja tal-pillola fiha: talc, macrogol 3350, poly(vinyl alcohol), u titanium dioxide (E171).
 - Il-linka għall-istampar fiha: Shellac Glaze 45% (20% esterifikat) f'ethanol, Brilliant Blue FCF (E133), titanium dioxide (E171), black iron oxide (E172) u propylene glycol.

Kif jidher AYVAKYT u l-kontenut tal-pakkett

AYVAKYT 200 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli ovali, bojod b'tul ta' 16 mm u wiesgħa 8 mm, stampati b'linka blu "BLU" fuq naħha waħda u "200" fuq in-naħha l-oħra.

AYVAKYT huwa fornut fi flixkun li fih 30 pillola miksija b'rita. Kull kaxxa tal-kartun fiha flixkun wieħed.

Żomm il-kontenitħ tad-dessikant fil-flixkun.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokal i-tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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/ Tel/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Din il-mediċina ngħatat ‘approvazzjoni kondizzjonali’.

Dn ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta’ informazzjoni gdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jigi aġġornat kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta’ informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

AYVAKYT 300 mg pilloli miksija b'rita avapritinib

▼ Dan il-prodott medicinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonal. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni gdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu AYVAKYT u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu AYVAKYT
3. Kif għandek tieħu AYVAKYT
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahżen AYVAKYT
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu AYVAKYT u għalxiex jintuża

X'inhu AYVAKYT

AYVAKYT huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva avapritinib.

Għalxiex jintuża AYVAKYT

AYVAKYT jintuża fl-adulti biex jittratta tip ta' kanċer tal-passaġġ digestiv imsejjah tumur stromali gastrointestinali (GIST - gastrointestinal stromal tumour), meta ma jistax jiġi trattat b'operazzjoni (ma jistax jitneħha) jew ikun infirex f'partijiet oħra tal-ġisem (metastatiku) u li jkollu mutazzjoni specifika (D842V) fil-ġene għal kinaži tal-proteina ta' riċettur alfa tal-fattur ta' tkabbir derivat mill-plejtlits (PDGFRA).

Kif jaħdem AYVAKYT

AYVAKYT iwaqqaf l-attività ta' grupp ta' proteini fil-ġisem imsejha kinases. Iċ-ċelluli li jiffurmaw il-kanċer generalment ikollhom bidliet (mutazzjonijiet) fil-ġeni involuti fil-produzzjoni ta' kinases specifici assoċjati mat-tkabbir u t-tixrid ta' dawn iċ-ċelluli.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem AYVAKYT jew għaliex din il-mediċina giet mogħtija lilek, jekk jogħġebok staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu AYVAKYT

Tiħux AYVAKYT:

- jekk inti allerġiku għal avapritinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu AYVAKYT:

- **Jekk kellek anewriżmu vaskulari** (sporġiment u dghufija ta' ħajt ta' vina/arterja tad-demm) jew **ħruġ ta' demm fil-mohħ f'din l-ahħar sena.**
- **Jekk qed tiehu xi mediciна li traqqaq id-demm biex tipprevjeni emboli tad-demm bhal warfarin jew phenprocoumon.**

Oqgħod attent hafna b'din il-mediciна:

- Tista' tiżviluppa sintomi bhal **uġiġi ta' ras qawwi, problemi fil-vista, ngħas qawwi, jew dghufija severa fuq naha wahda ta' ġismek (sinjal ta' ħruġ ta' demm fil-mohħ).** Jekk iseħħu dawn, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament u waqqaf it-trattament temporanjament.
- It-trattament b'din il-mediciна jista' jwassal għal **riskju oħla ta' ħruġ ta' demm.** Avapritinib jista' jikkawża ħruġ ta' demm fis-sistema digestiva bhal fl-istonku, fir-rektum jew fl-imsaren. F'pazjenti b'GIST, avapritinib jista' jikkawża wkoll ħruġ ta' demm fil-fwied, kif ukoll ħruġ ta' demm tat-tumur. Ghid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi problemi ta' ħruġ ta' demm. Qabel ma tibda tieħu avapritinib, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħmel it-testijiet tad-demm. Ikseb għajjnuna medika immedjatament jekk ikkollok is-sintomi li ġejjin: tgħaddi demm fl-ippurgar jew tgħaddi ippurgar iswed, uġiġi fl-istonku, soġħla/tirremetti d-demm.
- Tista' wkoll tiżviluppa **telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew thossox konfuż (sinjal ta' effett konjittiv).** Avapritinib jista' xi kultant jibdel il-mod kif taħseb u kif tiftakar l-informazzjoni. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek f'każ li tesperjenza dawn is-sintomi jew f'każ li membru tal-familja, min jieħu hsiebek jew xi hadd li taf jinduna li qed tibda tinsa jew issir konfuż.
- Waqt it-trattament b'din il-mediciна, għid lit-tabib tiegħek minnufih **jekk titqawwa fil-piż malajr hafna, tiżviluppa nefha fil-wiċċ jew fid-dirghajn/riġlejn, ikollok diffikultà biex tieħu n-nifs jew tibda taqta' nifsek.** Din il-mediciна tista' tikkawża li ġismek iżomm l-ilma (żamma ta' fluwidu severa).
- Avapritinib jista' jikkawża **anormalità tar-ritmu tal-qalb tiegħek.** It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet biex jevalwa dawn il-problemi waqt it-trattament tiegħek b'avapritinib. Ghid lit-tabib tiegħek jekk thossox stordut, thoss hass hażin, jew jekk qalbek tibda thabbat b'mod anormali waqt li tkun qed tieħu din il-mediciна.
- Jista' jkollok **problem severi fl-istonku u fl-imsaren (dijarea, nawsja u rimettar).** Ikseb għajjnuna medika immedjatament jekk ikkollok dawn is-sintomi.
- Tista' ssir aktar sensittiv **ghax-xemx** waqt li tkun qed tieħu din il-mediciна. Huwa importanti li tkopri żoni tal-ġilda esposti għax-xemx u tuża krema tal-protezzjoni mix-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx (SPF - sun protection factor).

Waqt li tkun qed tieħu avapritinib, it-tabib tiegħek ser jgħidlek biex tagħmel testijiet tad-demm regolari. Il-piż tiegħek ser jiġi wkoll imkejjel regolarment.

Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 4.

Tfal u adolexxenti

AYVAKYT ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. Tagħtix din il-mediciна lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Medicini oħra u AYVAKYT

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-ahħar jew tista' tieħu xi mediciini oħra. AYVAKYT jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu mediciini oħra, u ċerti mediciini oħra jistgħu jaffettaw kif taħdem din il-mediciна.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe waħda minn dawn il-mediciini li ġejjin qabel ma tieħu AYVAKYT:

Il-mediciini li ġejjin jistgħu jiddu l-effetti ta' avapritinib u jistgħu jiddu l-effetti sekondarji tiegħi:

- Boceprevir – użat biex tiġi ttrattata l-epatite Ċ
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – użati biex jiġu ttrattati l-infezzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – użati biex jiġu ttrattati infezzjonijiet batteriči

- Itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole – użati biex jiġu trattati infekzjonijiet fungali serji
- Conivaptan – użat biex jiġu trattati livelli baxxi ta' sodium fid-dem (iponatrimija)

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effetti ta' avapritinib:

- Rifampicin – użat biex jiġu trattati t-tuberkulozi (TB) u xi infekzjonijiet batterici oħra
- Carbamazepine, phenytoin, fosphenytoin, primidone, phenobarbital – użati biex tiġi trattata l-epilessija
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) – mediċina magħmula mill-hxejjex użata għad-depressjoni
- Bosentan – użat biex tiġi trattata l-pressjoni tad-demm għolja
- Efavirenz and etravirine – użati biex jiġu trattati infekzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Modafinil – użat biex jiġu trattati disturbi tal-irqad
- Dabrafenib – użat biex jiġu trattati certu kankri
- Nafcillin – użat biex jiġu trattati infekzjonijiet batterici
- Dexamethasone – użat biex inaqqsas l-infjammazzjoni

Din il-mediċina tista' taffettwa kemm jaħdmu l-mediċini li ġejjin jew iżidu l-effetti sekondarji tagħhom:

- Alfentanil – użat biex jikkontrolla l-ugħiġi waqt operazzjonijiet u proceduri medici
- Atazanavir – użat biex jiġu trattati infekzjonijiet tal-HIV/AIDS
- Midazolam – użat għall-anestesija, sedazzjoni jew biex inaqqsas l-ansjetà
- Simvastatin – użat biex jikkura l-kolesterol għoli
- Sirolimus, tacrolimus – użati biex jipprejx r-rifut ta' trapjant ta' organu

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu kwalunkwe mediċina.

AYVAKYT bl-ikel u x-xorb

M'għandekx tixrob meraq tal-grapefruit jew tiekol grapefruit waqt li tkun qed tieħu trattament b'AYVAKYT.

Tqala, treddiġi u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tqala

Din il-mediċina mhix rakkodata biex tintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod čar. Evita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi trattata b'din il-mediċina peress li tista' tagħmel ħsara lit-tarbija fil-għu. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskji potenzjali li tieħu AYVAKYT waqt it-tqala.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja jekk intix tqila qabel tibda t-trattament b'din il-mediċina.

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 6 ġimħat wara t-tlestita tat-trattament. Irgiel bi shab nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimħażżejt wara t-tlestita tat-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi ta' kontraċċezzjoni effettivi li jistgħu jkunu tajbin għalik.

Treddiġi

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'. Mhux magħruf jekk AYVAKYT jgħaddix fil-ħalib tas-sider. M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'din il-mediċina u għal mill-inqas ġimħażżejt wara l-aħħar doża. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod kif titma' lit-tarbija matul dan iż-żmien.

Fertilità

AYVAKYT jista' jikkawża problemi ta' fertilità fl-irġiel u fin-nisa. Kellem lit-tabib tiegħek jekk dan huwa ta' thassib għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

AYVAKYT jista' jikkawża sintomi li jaffettwaw il-ħila tiegħek li tikkonċentra u tirreagħixxi (ara sejjoni 4). Għalhekk, AYVAKYT jista' jinfluwenza l-ħila biex issuq u thadde magni. Oqgħod attent ħafna meta ssuq karozza jew thadde magni jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji.

AYVAKYT fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu AYVAKYT

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Liema qawwa ta' AYVAKYT għandek tuża

Id-doża rakkomandata ta' AYVAKYT se tiddependi mill-marda tiegħek – ara hawn taħt. AYVAKYT jiġi f'pilloli ta' qawwa differenti. Il-qawwiet huma 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg u 300 mg. It-tabib tiegħek se jagħti parir dwar il-qawwa u n-numru ta' pilloli li għandek tieħu.

Trattament ta' GIST

Id-doża rakkomandata hija ta' 300 mg mill-ħalq darba kuljum.

Jekk għandek problemi fil-fwied, it-tabib tiegħek jista' jibdiek fuq doża aktar baxxa ta' AYVAKYT.

Jekk ikollok effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża tiegħek, tieqaf temporanjament jew twaqqaf it-trattament b'mod permanenti. Tibdilx id-doża tiegħek jew tieqaf tieħu AYVAKYT sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

Ibla' l-pillola(i) AYVAKYT shiha/shah ma' tazza ilma, fuq stonku vojt. Tikolx għal mill-anqas sagħtejn qabel u għal mill-inqas siegħa wara li tieħu AYVAKYT.

Jekk tirremetti wara li tieħu doża ta' AYVAKYT, tiħux doża oħra. Hu d-doża li jkun imiss fil-ħin skedat tiegħek.

Jekk tieħu AYVAKYT aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tkun hadt wisq pilloli, kellem lit-tabib tiegħek immedjatamente. Jista' jkollok bżonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tieħu AYVAKYT

Jekk tinsa tieħu doża ta' AYVAKYT, ġudha malli tiftakar kemm-il darba d-doża skedata li jmiss tiegħek tkun fi żmien 8 sīghat. Hu d-doża li jkun imiss fil-ħin normali tiegħek.

Tiħux żewġ doži fi żmien 8 sīghat biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu.

4. Effetti sekondarji possibbi

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

L-aktar effetti sekondarji serji

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn li ġejjin (ara wkoll sejjoni 2.):

- uġiġi ta' ras qawwi, problemi fil-vista, ngħas qawwi, dghufija severa fuq naħha waħda ta' ġismek (sinjal ta' hrug ta' demm fil-mohħ)
- telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew konfużjoni (sinjal ta' effett konjittiv)

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu

Komuni hafna (jistgħu jaffettaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- tnaqqis fl-apptit
- telf ta' memorja, bidliet fil-memorja, jew konfużjoni (effetti konjittivi)
- sturdament
- toħġma mibdula
- žieda fil-produzzjoni tad-dmugħ
- ugħiġi addominali (fiż-żaqq)
- dardir, tqalliqi u rimettar
- dijarea
- nixfa li taffettwa l-ghajnejn, ix-xufftejn, il-ħalq u l-ġilda
- ħruq ta' stonku
- bidla fil-kulur tax-xagħar
- raxx
- nefha (eż. saqajn, għaksa, wiċċi, għajn, ġog)
- għejja
- testijiet tad-demm li juru tnaqqis fiċċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija) u fiċċ-ċelluli bojod tad-demm
- testijiet tad-demm li juru žieda fl-istress fuq il-fwied u livelli għoljin ta' bilirubina, sustanza prodotta mill-fwied

Komuni (jistgħu jaffettaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- għajnej hamra jew bl-ugħiġi, vista mċajpra
- deidratazzjoni
- livell baxx ta' albumina fid-demm
- depressjoni
- ansjetà
- problemi biex torqod (nuqqas ta' rqad)
- ħruġ ta' demm fil-mohħiġ
- sensazzjoni mnaqqsa, tnemnim, tingiż, jew žieda fis-sensittività għall-ugħiġi fid-dirghajn u fir-riġlejn
- thossox dgħajnejew ikkollok ngħas mhux tas-soltu
- taħwid fid-diskors jew vuċi maħnuqa
- disturb fil-moviment
- ugħiġi ta' ras
- roġħda
- ħruġ ta' demm mill-għajnejn
- sensittività akbar għad-dawl
- žieda fil-pressjoni tad-demm
- qtugħi ta' nifs
- imnieħer misdud
- soġħla inkluż soġħla li tipprodu i l-mukus
- ħruġ ta' demm gastrointestinali
- žieda fil-fluwidu fl-addome
- stitikezza, gass
- diffikultà biex tibla'
- ugħiġi fil-ħalq, xufftejn jew ilsien, traxx
- žieda fil-produzzjoni tal-bżieq
- ġilda hamra jew bil-hakk
- tibdil fil-kulur tal-ġilda
- telf tax-xagħar
- ugħiġi
- spażmi fil-muskoli
- demm fl-awrina
- deni jew sensazzjoni ta' skumdità ġenerali
- bidliet fl-attività elettrika tal-qalb

- žieda jew telf fil-piż
- testijiet tad-demmm li juru livell baxx ta' plejtlits fid-demmm, īnfra drabi assoċjati ma' tbengil jew ħruġ ta' demm facilment
- testijiet tad-demmm li juru ammonti mibdula ta' minerali fid-demmm
- testijiet tad-demmm li juru tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- testijiet tad-demmm li juru žieda fil-kollass tal-muskoli

Mħux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- ħruġ ta' demm fit-tumur
- fluwidu madwar il-qalb
- ħruġ ta' demm fil-fwied

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendici V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tīgi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżeen AYVAKYT

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkunu l-kartuna ta' barra wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahhar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn ħażna specjali

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-flixkun għandu l-ħsara jew juri sinjali ta' tbagħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadek tuža. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fihi AYVAKYT

- Is-sustanza attiva hi avapritinib. Kull pillola mikṣija b'rita fiha 300 mg avapritinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma
 - Il-qalba tal-pillola fiha: microcrystalline cellulose, copovidone, croscarmellose sodium u magnesium stearate (ara sezzjoni 2 "AYVAKYT fih sodium").
 - Il-kisja tal-pillola fiha: talc, macrogol 3350, poly(vinyl alcohol), u titanium dioxide (E171).
 - Il-linka għall-istampar fiha: Shellac Glaze 45% (20% esterifikat) f'ethanol, Brilliant Blue FCF (E133), titanium dioxide (E171), black iron oxide (E172) u propylene glycol.

Kif jidher AYVAKYT u l-kontenut tal-pakkett

AYVAKYT 300 mg pilloli mikṣija b'rita huma pilloli ovali, bojod b'tul ta' 18 mm u wiesgħa 9 mm, stampati b'linka blu "BLU" fuq naħha waħda u "300" fuq in-naħha l-oħra.

AYVAKYT huwa fornut fi flixkun li fih 30 pillola mikṣija b'rita. Kull kaxxa tal-kartun fiha flixkun wieħed.

Żomm il-kontenit tad-dessikant fil-flixkun.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeħid fis-Suq u l-Manifattur

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam
In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokal i tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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/ Tel/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Din il-mediċina ngħatat ‘approvazzjoni kondizzjonali’.

Dn ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta’ informazzjoni gdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jigi aġġornat kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta’ informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>